

Schmitt, Bert

Diss. Mainz

1985



Aus dem Institut für Anaesthesiologie  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz  
(Leiter: Prof. Dr. W. Dick)

EINE RETROSPEKTIVE STUDIE ZUR  
ANWENDUNG VON ORNIPRESSIN (POR-2<sup>R</sup>)  
WÄHREND DER ALLGEMEINANÄSTHESIE

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnmedizin  
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

dem Fachbereich Medizin vorgelegt von

Bert SCHMITT  
aus Welgesheim

Mainz, 1985

Dekan: Professor Dr. J. Michaelis  
1. Gutachter: Privatdozent Dr. E. Lanz  
2. Gutachter: Professor Dr. Dr. v. Domarus

Tag der Promotion: 15. 10. 1985

# **I n h a l t**

|                                                                                        | <b>Seite</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>1. Einleitung und Fragestellung</b>                                                 | <b>1</b>     |
| <b>2. Methodik</b>                                                                     | <b>3</b>     |
| 2.1 Patientenauswahl                                                                   | 3            |
| 2.2 Narkoseverfahren                                                                   | 3            |
| 2.3 Applikation des Vasopressins                                                       | 4            |
| 2.4 Überwachung der Patienten während der Narkose                                      | 5            |
| 2.5 Auswertung der Protokolle                                                          | 5            |
| 2.6 Auswertung der Ergebnisse                                                          | 6            |
| <b>3. Ergebnisse</b>                                                                   | <b>7</b>     |
| 3.1 Unerwünschte Wirkungen in Abhängigkeit<br>von verschiedenen Parametern             | 7            |
| 3.2 Häufigkeit der einzelnen unerwünschten Wirkungen                                   | 7            |
| 3.3 Nebenwirkungshäufigkeit in Abhängigkeit<br>vom Alter der Patienten                 | 20           |
| 3.4 Nebenwirkungshäufigkeit in Abhängigkeit<br>vom Geschlecht der Patienten            | 22           |
| 3.5 Nebenwirkungshäufigkeit in Abhängigkeit<br>von der Art der Narkose                 | 23           |
| 3.6 Nebenwirkungshäufigkeit in Abhängigkeit<br>von der applizierten Dosis              | 24           |
| 3.7 Nebenwirkungshäufigkeit in Abhängigkeit<br>vom Applikationsort                     | 28           |
| 3.8 Nebenwirkungshäufigkeit in Abhängigkeit<br>von der Art des chirurgischen Eingriffs | 30           |
| 3.9 Nebenwirkungshäufigkeit in Abhängigkeit<br>von Begleiterkrankungen                 | 33           |

# **I n h a l t**

|                                                                                  | <b>Seite</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>4. Diskussion</b>                                                             | <b>35</b>    |
| 4.1 Methodenkritik                                                               | 35           |
| 4.2 Vasokonstringentien                                                          | 36           |
| 4.2.1 Adrenalin                                                                  | 36           |
| 4.2.2 Vasopressine                                                               | 37           |
| 4.2.2.1 Wirkungsmechanismus                                                      | 42           |
| 4.2.2.2 Latenzzeit                                                               | 43           |
| 4.2.2.3 Wirkungsdauer                                                            | 44           |
| 4.2.2.4 Wirkungsintensität                                                       | 44           |
| 4.2.2.5 Dosierung                                                                | 45           |
| 4.2.2.6 Unerwünschte Wirkungen                                                   | 45           |
| 4.2.2.7 Abhängigkeit der unerwünschten Wirkungen<br>von verschiedenen Parametern | 52           |
| <b>5. Klinische Bedeutung</b>                                                    | <b>58</b>    |
| <b>6. Zusammenfassung</b>                                                        | <b>60</b>    |
| <b>7. Literaturverzeichnis</b>                                                   | <b>62</b>    |
| <b>8. Anhang:</b><br>Dokumentationsbögen                                         | <b>84</b>    |
| <b>9. Lebenslauf</b>                                                             |              |
| <b>10. Nachwort</b>                                                              |              |

## 1. Einleitung und Fragestellung

Bei chirurgischen Eingriffen in stark vaskularisiertem Gewebe ist mit ausgeprägten Blutungen zu rechnen, die die Übersicht im Operationsfeld erheblich behindern können. Um dennoch ein zügigeres operatives Vorgehen zu ermöglichen, werden seit knapp 90 Jahren Vasokonstringentien lokal eingesetzt (66), als deren wichtigster Vertreter Adrenalin zu nennen ist.

Jedoch ist schon seit geraumer Zeit bekannt, daß einige Inhalationsnarkotika, wie z. B. Cyclopropan und Halothan, wegen der Gefahr kardiovaskulärer Komplikationen nicht oder nur limitiert mit Katecholaminen kombiniert werden sollten (40, 65, 68, 85, 102, 111, 114, 139, 168, 172). Weitere Kontraindikationen für den Einsatz dieser Substanzen sind Hyperthyreose, zerebrale Durchblutungsstörungen und die gleichzeitige Behandlung mit trizyklischen Antidepressiva (59, 60, 131, 134). Von zahlreichen Autoren werden für Adrenalin sowohl regionale als auch systemische unerwünschte Wirkungen beschrieben, die Anlaß waren, nach möglichen Alternativen zu suchen (3, 9, 19, 36, 49, 53, 60, 89, 90, 94, 101, 110, 111, 112, 125, 128, 129, 165, 168, 170).

Neben anderen Wirkstoffen wurden u. a. Hypophysenhinterlappenhormone erprobt, deren resorptionsverzögernde Potenz schon relativ lange bekannt ist (39, 112, 170). Nachdem es gelungen war, durch gezielte Veränderungen der chemischen Molekülstruktur Analoga mit vernachlässigbar geringer antidiuretischer Wirkkomponente zu synthetisieren, fanden Vasopressine wie z. B. Felypressin und Ornipressin als lokale Hämostatika erhöhte Aufmerksamkeit (37, 76, 79, 104, 105, 110, 123, 162, 165).

Im Rahmen kiefer- und gesichtschirurgischer sowie neurochirurgischer Eingriffe wurden post injectionem Blutdruckerhöhungen, Brady- und Tachykardien, Arrhythmien, aber auch Blutdruckabfälle beobachtet, die mit der Applikation des künstlichen Polypeptids in Zusammenhang gebracht wurden.

Die Anwendung von vollsynthetisierten Vasopressinen wird in der Literatur recht unterschiedlich beurteilt. Es handelte sich dabei meist um Beobachtungen über kürzerer Zeiträume, die sich in der Regel nur auf ein kleineres, teilweise selektiertes Patientenkollektiv erstreckten (2, 30, 41, 84, 107, 113, 117, 122, 135, 137, 146, 149, 166). Während einige Autoren keine oder nur unwesentliche systemische Wirkungen beschrieben (23, 25, 50, 61, 69, 72,

76, 77, 79, 84, 91, 105, 107, 122, 133, 135, 137, 146, 150, 155, 165, 166), wurde in anderen Publikationen auch über gravierendere Komplikationen berichtet (32, 36, 37, 75, 92, 104, 110, 116, 125).

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden mehr als 1000 gut dokumentierte Narkoseprotokolle der Jahre 1973 bis 1983 ausgewertet, die eine lokale Applikation von Ornipressin während Eingriffen im Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich und Hypophysektomien auswiesen. Dabei sollte der Frage nachgegangen werden, ob unerwünschte Wirkungen als Folge der Applikation von Ornipressin auftraten. Insbesondere interessierten Art und Häufigkeit möglicher Nebenwirkungen und ihre Abhängigkeit von verschiedenen Parametern wie Alter und Geschlecht der Patienten, Art der Narkose, verabreichte Vasopressindosis und -applikationsort, Art des chirurgischen Eingriffs und bestehender Begleiterkrankungen. Schließlich sollte versucht werden, an Hand der Daten sowie der Literatur Risikogruppen zu bestimmen, bei denen der Einsatz von künstlichen Vasopressinen problematisch ist.

Mit Hilfe der Literatur und des dokumentierten Ablaufs von Herz-Kreislauf-Reaktionen soll versucht werden, weitere Aufschlüsse über den Wirkungsmechanismus von Vasopressinen zu gewinnen.

## 2. Methodik

### 2.1 Patientenauswahl

In der vorliegenden Studie wurden insgesamt 1083 Aufzeichnungen von Narkosen ausgewertet, in deren Verlauf Ornipressin lokal als Vasokonstriktor lokal appliziert worden war. Es handelte sich um Patienten, bei denen in der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (ZMK) und in der Neurochirurgischen Klinik der Universität Mainz (NchK), jeweils in einem bestimmten Zeitraum, unterschiedliche chirurgische Eingriffen durchgeführt wurden.

Vom 01. 05. 1973 bis 30. 04. 1983 wurde in der ZMK bei 447 weiblichen und 588 männlichen Patienten im Alter von sechs Monaten bis zu 84 Jahren das synthetische Vasopressinanalogen Ornipressin eingesetzt. Die durchgeführten Operationen lassen sich wie folgt klassifizieren:

- a) Eingriffe nach Traumata
- b) Plastische Operationen
- c) Tumoroperationen
- d) Kieferorthopädische Operationen
- e) Präprothetische Eingriffe
- f) sonstige Operationen.

Weiterhin wurden Anästhesieprotokolle der NchK ausgewertet, welche die Anwendung von Ornipressin bei der transssphenoidalen Hypophysektomie auswiesen. Dieses Verfahren praktizierte man nur über einen relativ kurzen Zeitraum vom 02. 02. 1981 bis zum 18. 02. 1983. Das Patientenkollektiv umfaßte 48 Patienten beiderlei Geschlechts (27 Frauen und 21 Männer) im Alter von 21 bis 78 Jahren.

### 2.2 Narkoseverfahren

Am Abend vor der Operation wurde in der Kieferchirurgie bei Erwachsenen Heptobarbital oder Diazepam verabreicht. Die Prämedikation erfolgte 45 - 60 min vor Operationsbeginn. Entsprechend der individuellen Ausgangssituation (Alter, Körpergewicht, Vorerkrankungen etc.) wurden 10 - 20 mg Morphin und 25 - 50 mg Atosil<sup>R</sup> (Promethazin) i. m. injiziert, während man Kindern

1,0 mg pro kg Körpergewicht (mg/kg KG) Dolantin<sup>R</sup>, 0,5 mg/kg KG Atosil<sup>R</sup> und 0,015 mg/kg KG Atropin verabreichte. Bei Neuroleptanalgesien wurde teilweise mit Thalamonal<sup>R</sup> und Atropin prämediziert.

Die Einleitung von Inhalationsnarkosen erfolgte meist mit Fentanyl und Trapanal<sup>R</sup> (Thiopental), gelegentlich bei Kindern auch mit Ketanest<sup>R</sup> (Ketamine). Zur Relaxierung und Intubation wurden nach vorheriger Applikation von 2 mg Alloferin<sup>R</sup> (Alcuronium) 1,5 - 2 mg/kg KG Succinylcholin verabreicht.

Bei der modifizierten Neuroleptanalgesie variierte die medikamentöse Zusammensetzung. Zum einen wurden Fentanyl und Dehydrobenzperidol (DHB), zum anderen Fentanyl und Rohypnol<sup>R</sup> (Flunitrazepam), selten auch Fentanyl, DHB und Rohypnol<sup>R</sup> kombiniert, evtl. ergänzt durch Trapanal<sup>R</sup>. Nur in Ausnahmefällen erfolgte bei diesem Narkoseverfahren eine Relaxierung mit Alcuronium und Pancuronium. Intubiert wurde ebenfalls mit Succinylcholin. Das Atemgasgemisch zur kontrollierten Beatmung im halbgeschlossenen System bestand aus Sauerstoff und Lachgas. Fentanyl wurde in 15 - 20minütigen Abständen nachinjiziert.

Inhalationsnarkosen wurden mit einem Gasgemisch aus Sauerstoff, Lachgas und Fluothan<sup>R</sup> (Halothan) oder Ethrane<sup>R</sup> (Enfluran) fortgeführt.

In der NchK bekamen die Patienten am Vorabend ebenfalls eine Schlaftablette und/oder einen Tranquillizer verordnet. Knapp eine Stunde vor Operationsbeginn wurde ihnen dann Atosil<sup>R</sup> oder Valium<sup>R</sup>, DHB oder Dolantin<sup>R</sup> und Atropin appliziert. Eingeleitet wurde hier die Narkose mit DHB, Fentanyl und Trapanal<sup>R</sup>. Die orale Intubation erfolgte nach der Injektion von Alcuronium und Succinylcholin. Die Patienten beatmete man mit einem Gasgemisch aus Sauerstoff und Lachgas, meist wurde Halothan oder Enfluran mitgeführt. Fentanyl wurde in regelmäßigen Abständen von etwa 15 min nachinjiziert.

### 2.3 Applikation des Vasokonstriktors

Ornipressin (POR-8<sup>R</sup>), eine klare, farblose Flüssigkeit, wird vom Hersteller in Ampullen zu je 1 ml Inhalt geliefert, was einer biologischen Aktivität von fünf Internationalen Einheiten (I. E.) entspricht. Zur Anwendung gelangte das Hämostatikum stets in frisch hergestellter Mischung aus Vasokonstriktor und physiologischer Kochsalzlösung. In der ZMK enthielten im Beobachtungs-

zeitraum 10 ml der applizierten Lösung 5 I. E., während in der NchK verschiedene Verdünnungen verwendet wurden, wobei die Zahl der jeweils applizierten Internationalen Einheiten auf dem Protokoll vermerkt war.

Über die Regionen, in welche Ornipressin infiltriert wurde, gibt es in den Anästhesieprotokollen keine speziellen Angaben. Somit kann in der ZMK wegen der zahlreichen unterschiedlichen Eingriffe nur bei einigen Operationsverfahren mit hinreichender Sicherheit auf einen typischen Applikationsort geschlossen werden. War z. B. eine Unterkieferfraktur zu versorgen, so gab es u. a. in Abhängigkeit von der Art und Lokalisation der Fraktur unterschiedliche Vorgehensweisen und somit abweichende Injektionsorte (intraoral - extraoral, vestibulär - lingual etc.).

In der NchK wurde Ornipressin nur bei transssphenoidalen Hypophysektomien angewandt; infolge dessen wurde der Vasokonstriktor immer in das Septum nasi und in die Gingiva des Vestibulum oris injiziert.

#### 2.4 Überwachung der Patienten während der Narkose

Während der gesamten Narkose erfolgte eine kontinuierliche Ableitung des EKG's und der peripheren Pulscurve. Der Blutdruck wurde in fünfminütigen Abständen nach Riva-Rocci gemessen. Die ermittelten Werte und eventuell auftretende Änderungen des Herzrhythmus wurden in die Anästhesieprotokolle eingetragen. Auf diese Art und Weise konnte das Auftreten von Herz- und Kreislaufveränderungen in ihrem zeitlichen Zusammenhang zur Gabe des vasoaktiven Polypeptids festgestellt werden.

#### 2.5 Auswertung der Protokolle

Von den zahlreichen, im jeweiligen Anästhesieprotokoll (s. Anhang) dokumentierten Daten interessierten für die Auswertung insbesondere Informationen über

- Alter, Geschlecht, Körpergewicht und Begleiterkrankungen (kardiovaskuläre und respiratorische) des jeweiligen Patienten
- das Narkoseverfahren (Injektions- und Inhalationsnarkotika)
- Konzentration, Menge und Applikationsort des Vasokonstriktors
- Art und Zeitpunkt eventueller Nebenwirkungen
- Ornipressininjektion und zeitlicher Zusammenhang mit der Gabe anderer kreislaufwirksamer Medikamente.

Neben Veränderungen im Herz-Kreislaufsystem wie Blutdrucksteigerungen oder -abfälle, Arrhythmien, Ansteigen der Pulsfrequenz, relative Brady- und Tachykardien und Herzstillstand wurde auch postoperatives Erbrechen in den Narkoseprotokollen festgehalten.

Blutdruckanstiege waren teilweise sehr unterschiedlich ausgeprägt und wurden in ihrer graduellen Abstufung erfaßt. Wegen der vergleichsweise ungenauen Blutdruckmeßmethode nach Riva-Rocci wurden Blutdruckveränderungen von  $\leq 10\text{mmHg}$  vernachlässigt.

Im einzelnen wurden die folgenden unerwünschten Wirkungen berücksichtigt:

- a) Blutdruckanstiege  $> 10 \leq 30\text{mmHg}$
- b) Blutdruckanstiege  $> 30 \geq 50\text{mmHg}$
- c) Blutdruckanstiege  $> 50\text{mmHg}$
- d) Blutdruckabfälle
- e) Extrasystolien
- f) relative Tachykardien ( $> 90/\text{min}$ )
- g) relative Bradykardien ( $< 60/\text{min}$ )
- h) Herzstillstand (Nulllinie im EKG)
- i) postoperatives Erbrechen

## 2.6 Auswertung der Ergebnisse

Die oben aufgeführten unerwünschten Wirkungen wurden in ihrer relativen Häufigkeit erfaßt und graphisch dargestellt. Bei einer Reihe von Patienten traten gleichzeitig verschiedene Nebenwirkungen auf (relativ häufig z. B. Blutdruckanstiege und Arrhythmien). Diese wurden dann in der jeweiligen Kategorie getrennt aufgeführt.

Um mögliche Zusammenhänge aufdecken zu können, wurde die Gesamtzahl der aufgetretenen Nebenwirkungen zu verschiedenen Variablen in Beziehung gesetzt. Insbesondere sollten mögliche Abhängigkeiten von den unten aufgezählten Parametern untersucht werden:

- a) Alter der Patienten
- b) Geschlecht der Patienten
- c) Art der Narkose
- d) verabreichte Menge an Ornipressin
- e) Applikationsort von Ornipressin
- f) Art des chirurgischen Eingriffs
- g) kardiovaskuläre und respiratorische Begleiterkrankungen

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Unerwünschte Wirkungen in Abhängigkeit von verschiedenen Parametern

In der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (ZMK) wurden bei 196 von 1035 und in der Neurochirurgischen Klinik (NchK) bei 38 von 48 Patienten nach Injektion von Ornipressin in die Operationsregion unerwünschte Wirkungen festgestellt. Dies entspricht einem Anteil von 19 bzw. 79 Prozent.

#### 3.2 Häufigkeit der einzelnen unerwünschten Wirkungen

In den Narkoseprotokollen wurden Blutdruckalterationen, Rhythmusstörungen (Extrasystolen, relative Tachy- und Bradykardien) und postoperatives Erbrechen festgehalten.

Blutdruckanstiege zwischen 10 und 75mmHg wurden sowohl in der ZMK als auch in der NchK als häufigste Nebenwirkung (91 % bzw. 92 % der Patienten mit unerwünschten Wirkungen) beobachtet (Abb. 1). Mit 69 bzw. 41 % stehen dabei Steigerungen  $> 10 \leq 30$ mmHg an der Spitze, gefolgt von Erhöhungen  $> 30 \leq 50$ mmHg (20 bzw. 38 %) und  $> 50$ mmHg (3 % bzw. 14 %).

In den meisten Fällen stieg der Blutdruck unmittelbar nach Gabe von Ornipressin an, d. h. bei der folgenden Messung war bereits eine Steigerung im Protokoll dokumentiert, und blieb dann über einen Zeitraum von 15 bis 30, selten 30 bis 60 Minuten, etwa gleich hoch (Abb. 2, 3). Innerhalb weiterer 15 Minuten stabilisierte sich der Blutdruck dann auf einem gegenüber dem ursprünglichen Wert häufig etwas erhöhten Niveau.

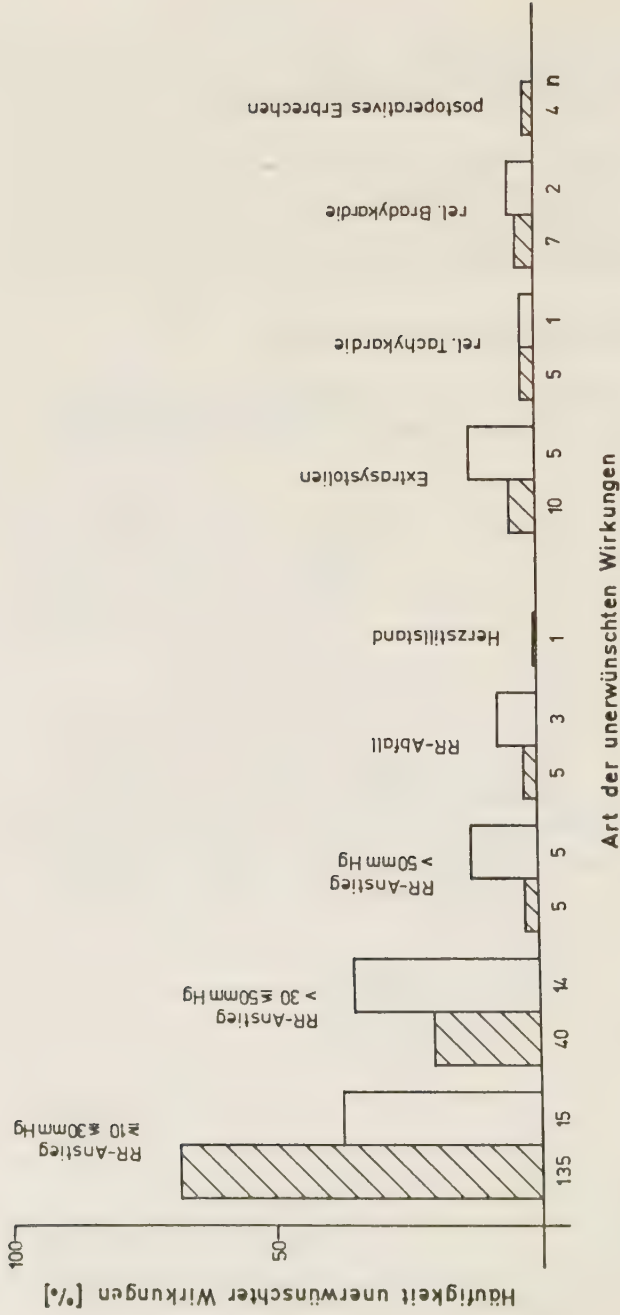


Abb. 1:

Relative Häufigkeit verschiedener unerwünschter Wirkungen in der ZMK und NchK nach lokaler Anwendung von

Ornipressin

(▨ ZMK; □ NchK; n = Fallzahl)

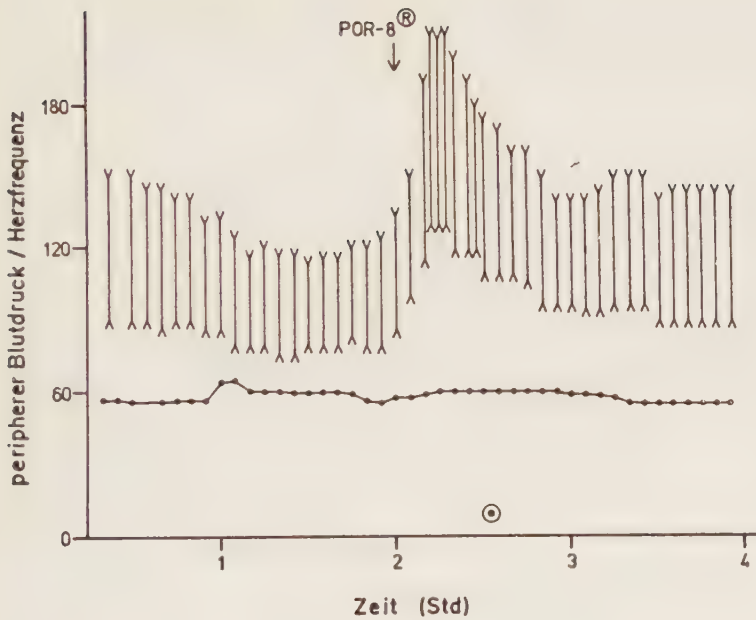


Abb. 2:

Peripherer Blutdruck und Herzfrequenz eines 56jährigen Patienten im Verlauf einer Hypophysektomie unter Anwendung einer nicht bekannten Ornipressindosis (POR-8<sup>R</sup>)

(⊙ Operationsbeginn, Y Blutdruckamplitude, • Herzfrequenz)

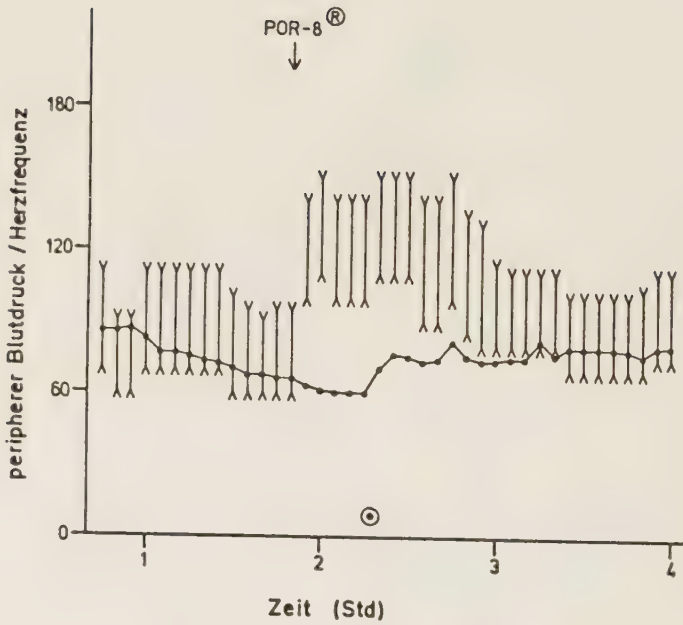


Abb. 3:

Peripherer Blutdruck und Herzfrequenz einer 64jährigen Patientin im Verlauf einer Hypophysektomie unter Anwendung von 25 I.E. Ornipressin (POR-8<sup>R</sup>) (⊙ Operationsbeginn,  $\lambda$  Blutdruckamplitude, • Herzfrequenz)

In Einzelfällen betrug die Latenzzeit zwischen Applikation von Ornipressin und Blutdruckanstieg bis zu 15 min. Bei der Normalisierung der Blutdruckverhältnisse war manchmal eine längere Phase der kontinuierlichen Abnahme zu beobachten (Abb. 2 und 3).

Zu einer Verkleinerung der Blutdruckamplitude kam es in der ZMK bei sechs Patienten; dabei war ein Ansteigen des diastolischen Blutdrucks um 20mmHg zu registrieren.

Den Anästhesieprotokollen waren in 52 Fällen der ZMK und in 13 Fällen der NchK neben Blutdrucksteigerungen weitere systemische Nebenwirkungen zu entnehmen (s. Tabelle 1).

Tab. 1:

Kombination von unerwünschten Wirkungen mit Blutdruckerhöhungen nach Applikation von Ornipressin bezogen auf das jeweilige Gesamtkollektiv (n = 1035 bzw. 48)

|                                      | ZMK |     | NchK |      |
|--------------------------------------|-----|-----|------|------|
|                                      | n   | %   | n    | %    |
| Blutdruckerhöhung<br>kombiniert mit  |     |     |      |      |
| Zunahme der Herzfrequenz<br>≤ 30/min | 27  | 2,6 | 4    | 8,3  |
| Extrasystolien                       | 6   | 0,6 | 4    | 8,3  |
| relative Bradykardie                 | 5   | 0,5 | 2    | 4,2  |
| relative Tachykardie                 | 2   | 0,2 | 1    | 2,1  |
| postoperatives Erbrechen             | 1   | 0,1 | 0    | -    |
| Blutdruckabfall                      | 1   | 0,1 | 2    | 2,1  |
| Summe                                | 52  | 5,0 | 13   | 27,1 |

Extrasystolien traten in 1 Prozent (ZMK) bzw. 10 Prozent (NchK) der untersuchten Narkosen auf, was einem Anteil von 5 bzw. 13 Prozent an der Gesamtzahl der Patienten mit unerwünschten Wirkungen entspricht (196 bzw. 38). Es handelte sich sowohl um ventrikuläre als auch um supraventrikuläre Extrasystolien, die jedoch nur bei vier bzw. einem Patienten als alleinige Nebenwirkung registriert wurden. Bei einem 72jährigen Patienten mit Neigung zu Extrasystolie waren nach Applikation von Ornipressin verstärkt Rhythmusstörungen zu beobachten (vgl. Abb. 4).

Relative Tachy- und Bradykardien mit Pulsfrequenzen über 90/min bzw. unter 60/min traten in beiden Kliniken auf.

Während in der ZMK in sieben Protokollen relative Bradykardien registriert worden waren (dreimal mit Blutdruckanstiegen, zweimal mit Blutdruckabfällen und zweimal als alleinige unerwünschte Wirkung), konnten sie in der NchK zweimal in Kombination mit einer Erhöhung des Blutdrucks gefunden werden.

In insgesamt sechs Dokumentationsbögen wurden relative Tachykardien festgestellt, davon in beiden Kliniken je ein Fall mit gleichzeitiger Blutdrucksteigerung, während vier weitere Patienten der ZMK ausschließlich tachykarde Rhythmusstörungen zeigten.

Blutdruckabfall ( $< 1/3$  des systolischen Ausgangswertes) wurde bei fünf Patienten in der ZMK (0,5 %) und bei drei Patienten in der NchK (6,3 %) beobachtet. Wie unten aufgeführt, kam es in drei Fällen (einmal in der ZMK und zweimal in der NchK) erst nach einer deutlichen Blutdrucksteigerung bis zu 70mmHg zum Absinken des Blutdrucks. Aus Abb. 5 geht hervor, daß der Abfall bei dem Patienten in der NchK über einen Zeitraum von etwa 30 min stattfand und mit einer kontinuierlichen Zunahme der Herzfrequenz von 60/min auf über 90/min einherging. Bei einem weiteren Patienten der ZMK war vor Eintreten eines Herzstillstandes über 10 min kein peripherer Blutdruck meßbar (s. u.).

Postoperatives Erbrechen wurde mit einer Häufigkeit von 0,4 % (4 von 1035 Patienten) nur in den Aufzeichnungen der ZMK angegeben.

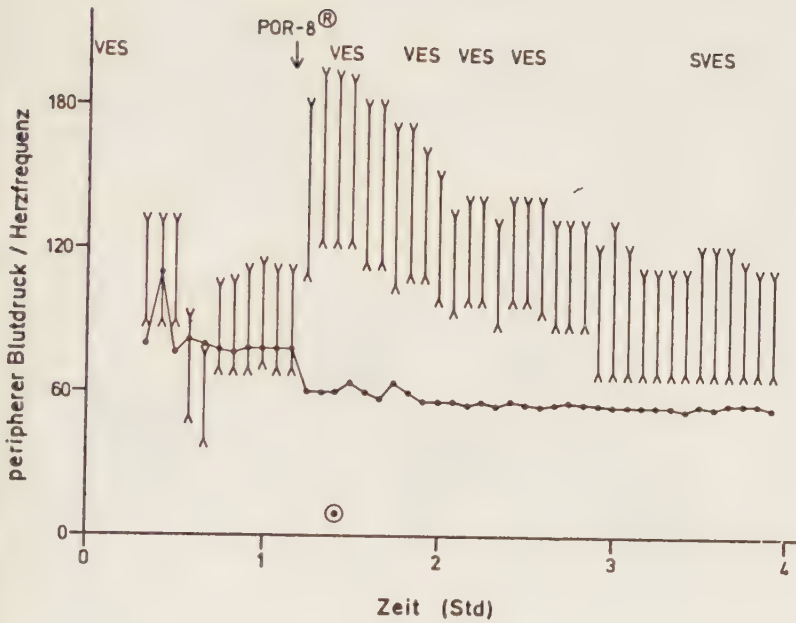


Abb. 4:

Peripherer Blutdruck und Herzfrequenz eines 72jährigen Patienten im Verlauf einer Hypophysektomie unter Anwendung von 8 I.E. Ornipressin (POR-8<sup>R</sup>)  
 ( ⊙ Operationsbeginn; VES = Ventrikuläre Extrasystolien; SVES = Supraventrikuläre Extrasystolien;  $\lambda$  Blutdruckamplitude; • Herzfrequenz)

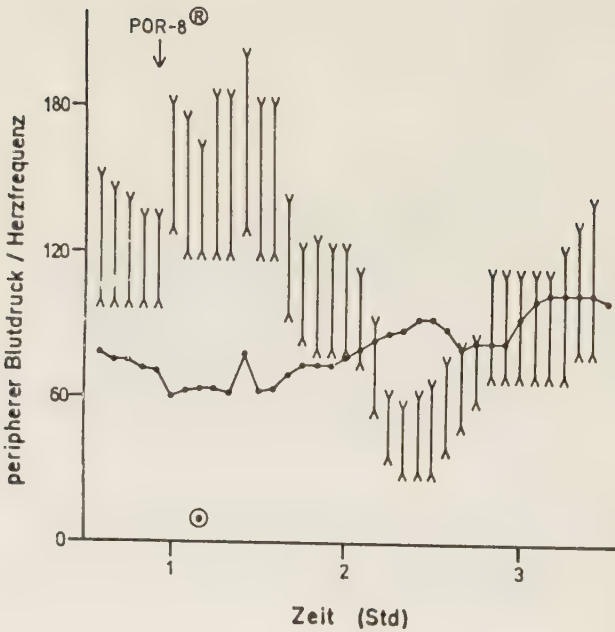


Abb. 5:

Peripherer Blutdruck und Herzfrequenz eines 60jährigen Patienten im Verlauf einer Hypophysektomie unter Anwendung einer nicht bekannten Ornipressindosis (POR-8<sup>R</sup>)

( ⊙ Operationsbeginn, Y Blutdruckamplitude, • Herzfrequenz)

Von den schwerwiegenden Nebenwirkungen sollen einige Verläufe kurz beschrieben werden. Bei den fünf in der ZMK aufgetretenen Zwischenfällen handelte es sich um Blutdruckabfälle über ein Drittel des systolischen Ausgangswerts, in einem Fall mit Herzstillstand.

#### Fall 1

Bei einem 18jährigen Patienten kam es nach Applikation von 5 I.E. Ornipressin zunächst zu einem geringen Blutdruckanstieg von ca. 20 mmHg, während die Pulsfrequenz fast kontinuierlich um 25/min abnahm. Erst 30 Minuten nach Applikation von Ornipressin stellte sich ein Blutdruckabfall von 140/110 auf 80/70 mmHg ein. Im Moment des Abfalls nahm die Herzfrequenz um 20/min zu. Nach 20 Minuten erholte sich der Blutdruck, und der Puls stabilisierte sich auf 70 Schläge/min (Abb. 6).

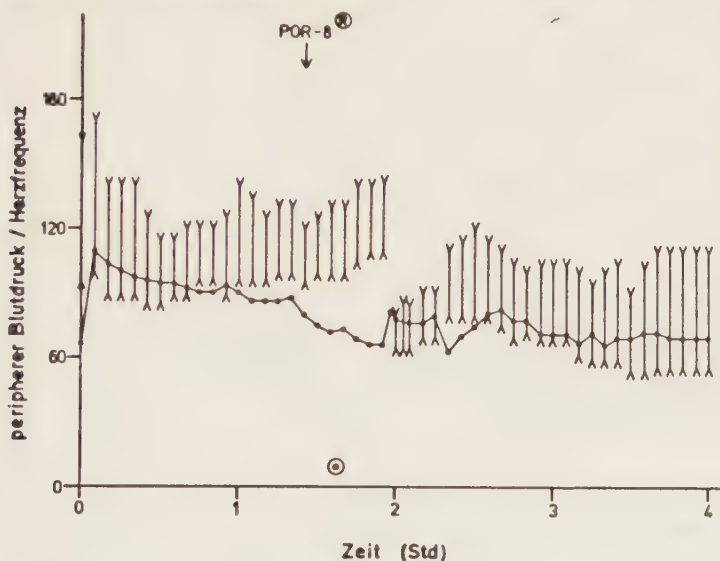


Abb. 6:

Peripherer Blutdruck und Herzfrequenz eines 18jährigen Patienten im Verlauf eines kieferorthopädischen Eingriffs unter Anwendung von 5 I.E. Ornipressin (POR-8<sup>R</sup>).

(⊙ Operationsbeginn;  $\lambda$  Blutdruckamplitude; • Herzfrequenz)

## Fall 2

Einem 50jährigen Patienten der ZMK mit Polytrauma und vorbestehender Hypertonie über 160 mmHg systolisch wurde etwa 30 Minuten nach der Einleitung der Narkose 1 I.E. Ornipressin injiziert (Abb. 7). Unmittelbar zuvor war eine Blutgasanalyse (Astrup 1: pH 7,35;  $p\text{CO}_2$  34 mmHg; PB 41,5 mäs/l; BE -6,0 mäs/l; StBi 19,6 mäs/l;  $p\text{O}_2$  88 mmHg) durchgeführt worden. Etwa 15 Minuten nach Gabe von Ornipressin kam es zu einem plötzlichen Blutdruckabfall und nach weiteren 10 Minuten zum Herzstillstand, der durch Herzmassage, Gabe von Bicarbonat, Atropin, Suprarenin und Alupent behoben werden konnte (Astrup 2 nach Reanimation: pH 7,47;  $p\text{CO}_2$  48 mmHg; PB 57,4 mäs/l; BE 10,3 mäs/l; StBi 32,0 mäs/l;  $p\text{O}_2$  200 mmHg.) Eine Stunde nach dem Herzstillstand war wieder ein peripherer Blutdruck von 110/70 mmHg meßbar.

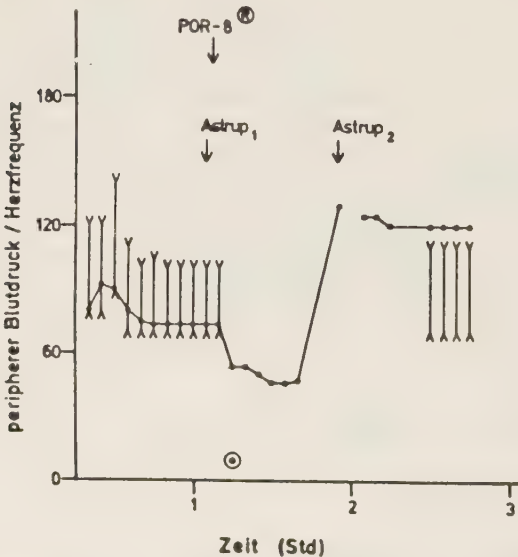


Abb. 7:

Peripherer Blutdruck und Herzfrequenz eines 50jährigen Patienten im Verlauf einer Frakturversorgung nach Polytrauma unter Anwendung von 1 I.E. Ornipressin (POR-8<sup>R</sup>)

(⊙ Operationsbeginn;  $\bar{\text{Y}}$  Blutdruckamplitude; • Herzfrequenz)

In der Neurochirurgischen Klinik (NchK) wurden bei drei Patientinnen, nach Injektion von Ornipressin und vor der Durchführung der transspenoidalen Hypophysektomie, Zwischenfälle registriert.

### Fall 3

Bei einer 33jährigen, stark übergewichtigen Patientin mit Verdacht auf Diabetes mellitus, kam es 20 Minuten nach Injektion von 2,5 I.E. Ornipressin plötzlich zu einem vorübergehenden Blutdruckabfall um 50 mmHg von systolisch 100 auf 50 mmHg. Fünf Minuten später war der periphere Blutdruck nicht mehr meßbar und der Radialis puls nicht palpabel. Femoralis- und Carotis puls waren dagegen gut zu tasten. Nach weiteren fünf Minuten normalisierte sich der Blutdruck, jedoch blieb die Amplitude noch ca. 30 Minuten verkleinert. Im Bereich der oberen Extremitäten war zudem noch eine ausgeprägte Blässe zu beobachten (Abb. 8).

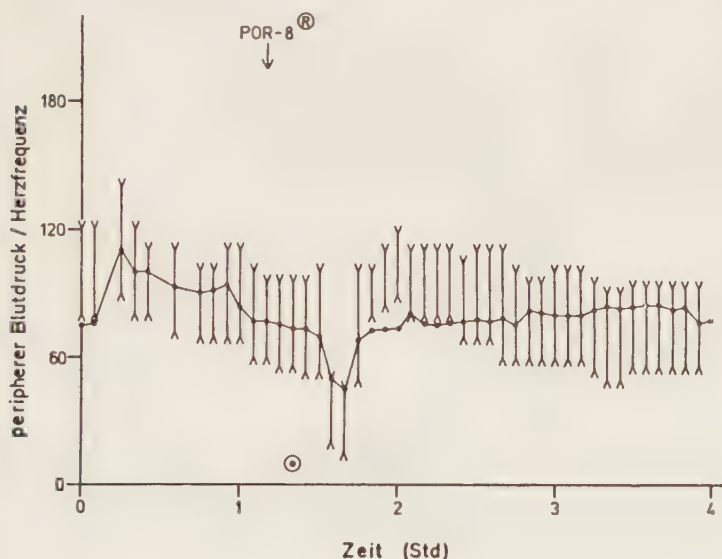


Abb. 8:

Peripherer Blutdruck und Herzfrequenz einer 33jährigen Patientin im Verlauf einer Hypophysektomie unter Anwendung von 2,5 I.E. Ornipressin (POR-8<sup>R</sup>)

(⊙ Operationsbeginn;  $\perp$  Blutdruckamplitude;  $\cdot$  Herzfrequenz)

Fall 4

Eine 62jährige Patientin zeigte etwa 15 Minuten nach Applikation von 2,5 I.E. Ornipressin einen ausgeprägten Blutdruckabfall von systolisch 120 auf 40mmHg, während die Pulsfrequenz auf 128/min anstieg. Die Hypotonie blieb über 10 Minuten bestehen, dann erholte sich der Blutdruck innerhalb weiterer 15 Minuten und wies wieder Werte von 110/50 mmHg auf. Die Tachykardie bildete sich langsam zurück, und der Puls stabilisierte sich schließlich bei etwa 90 Schlägen/min (s. Abb. 9).

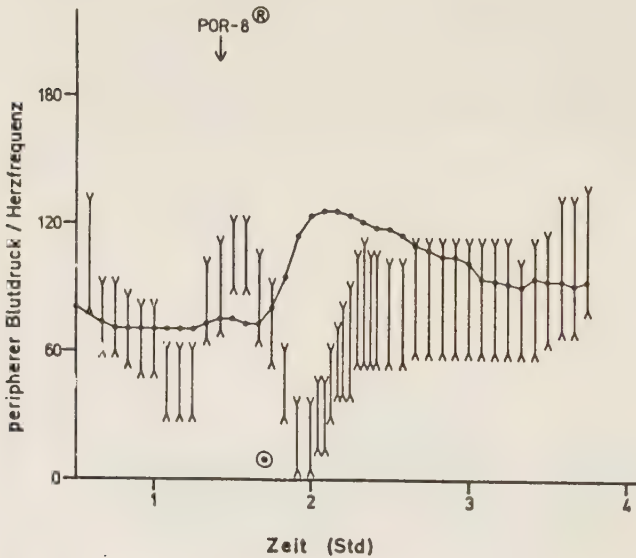


Abb. 9:

Peripherer Blutdruck und Herzfrequenz einer 62jährigen Patientin im Verlauf einer Hypophysektomie unter Anwendung von 2,5 I.E. Ornipressin (POR-8<sup>R</sup>) (⊙ Operationsbeginn; Y Blutdruckamplitude; • Herzfrequenz)

Fall 5

Bei einer 42jährigen Patientin mit einem Blutdruck von 130/80 mmHg und einem Puls von 80/min wurden 20 I.E. Ornipressin verabreicht. Etwa 15 Minuten nach der Medikamentengabe konnte der Radialispuls nicht mehr palpiert und der periphere Blutdruck nicht mehr gemessen werden. Carotis- und Femoralispuls hingegen waren gut tastbar. Ohne vorhergehende Veränderung im EKG kam es plötzlich zu einer Tachykardie von 160/min.

Eine fraktionierte Gabe von 2 Ampullen Akrinor<sup>R</sup> (d. h. 400 mg Cafedrin-HCl und 200 mg Theodrenalin-HCl) brachte keine Besserung des peripheren Kreislaufs. Nach langsamer Injektion von 0,5 mg Suprarenin<sup>R</sup> konnte ein Blutdruck von 40 mmHg palpatorisch ermittelt werden, der ca. eine Stunde auf diesem niedrigen Niveau blieb. Erst nach Verabreichen von Dopamin<sup>R</sup> stabilisierte sich der Blutdruck bei 100/70 mmHg, und nach Applikation von Hydergin<sup>R</sup> öffnete sich allmählich die Peripherie. Die Patientin war am Ende der Operation ansprechbar (Abb. 10).

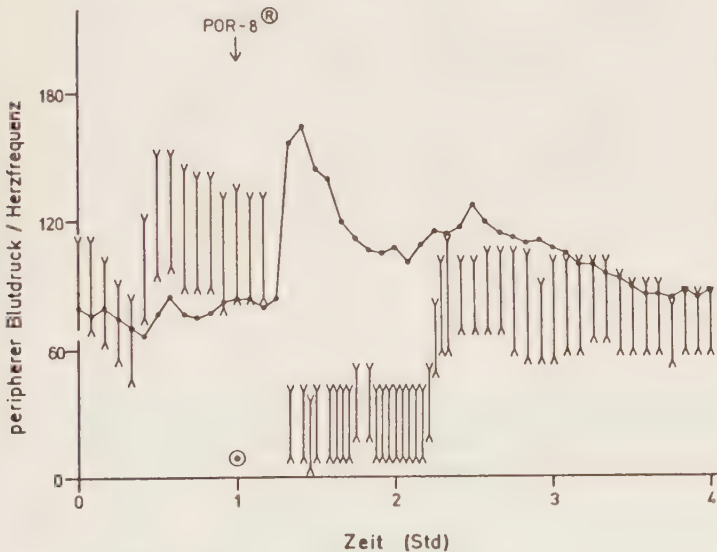


Abb. 10

Peripherer Blutdruck und Herzfrequenz einer 42jährigen Patientin im Verlauf einer Hypophysektomie unter Anwendung von 20 I.E. Ornipressin (POR-8<sup>R</sup>) (⊙ Operationsbeginn; Y Blutdruckamplitude; • Herzfrequenz)

### 3.3 Nebenwirkungshäufigkeit in Abhängigkeit vom Alter der Patienten

Das Durchschnittsalter der im Beobachtungszeitraum in der ZMK und NchK unter Anwendung von Ornipressin operierten Patienten betrug 24,6 bzw. 50,0 Jahre. Aus der Tabelle 2, in der die verschiedenen Altersgruppen quantitativ aufgeführt werden, ergibt sich für die Altersverteilung in beiden Kliniken folgendes Bild:

Tab. 2: Altersverteilung der untersuchten Patientenkollektive

| Altersgruppen<br>in Jahren | ZMK           |       | NchK          |       |
|----------------------------|---------------|-------|---------------|-------|
|                            | Patientenzahl | %     | Patientenzahl | %     |
| 0 - 9                      | 237           | 22,9  | -             | -     |
| 10 - 19                    | 178           | 17,2  | -             | -     |
| 20 - 29                    | 232           | 22,4  | 6             | 12,5  |
| 30 - 39                    | 134           | 12,9  | 8             | 16,7  |
| 40 - 49                    | 123           | 11,9  | 7             | 14,6  |
| 50 - 59                    | 60            | 5,8   | 13            | 27,1  |
| ≥ 60                       | 71            | 6,9   | 14            | 29,1  |
| Summe                      | 1035          | 100,0 | 48            | 100,0 |

Im Mittel waren die Patienten, bei denen unerwünschte Wirkungen auftraten, 35,1 Jahre (ZMK) bzw. 53,0 Jahre (NchK) alt. Die relative Häufigkeit von Nebenwirkungen in den einzelnen Altersgruppen zeigt Abb. 11.

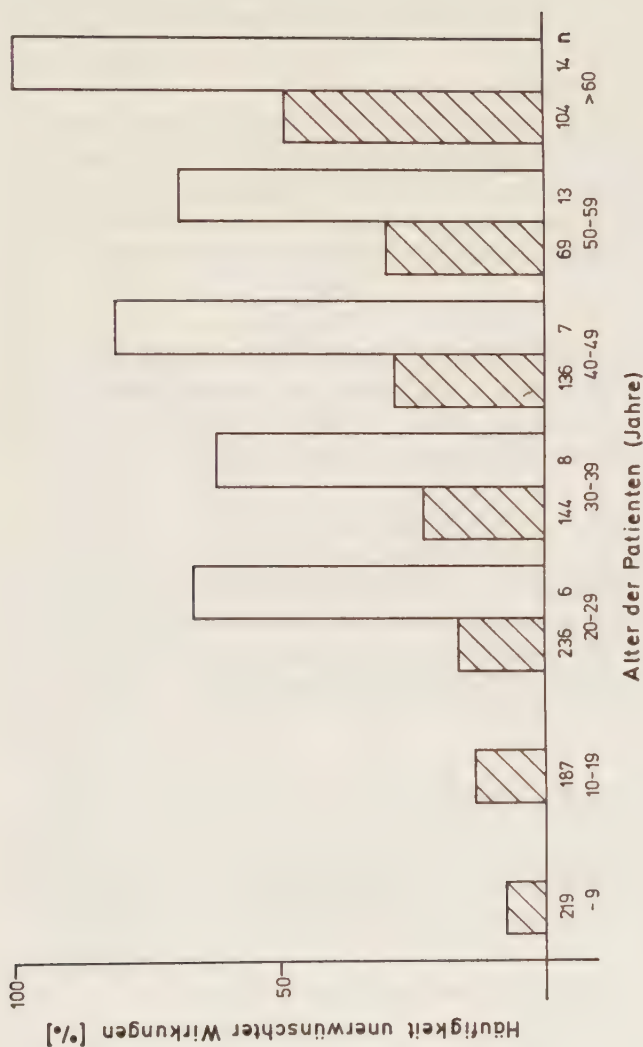


Abb. 11:

Relative Häufigkeit unerwünschter Wirkungen in der ZMK und NchK nach lokaler Anwendung von Ornipressin in Abhängigkeit vom Alter der Patienten  
( ▨ ZMK; □ NchK; n = Anzahl der Patienten )

Die Patienten der ZMK, die neben der gewünschten lokalen Hämostase weitere Wirkungen zeigten, waren zwischen 6 Monaten und 84 Jahren alt.

Mit steigendem Alter konnte eine zunehmend höhere Nebenwirkungsrate beobachtet werden. Während bei nur 15 von 127 Patienten (6 %) der Altersgruppe bis zu 9 Jahren aus den Narkosebögen Nebenwirkungen hervorgingen, wurden in den Altersgruppen 30 - 39 bzw. 40 - 49 Jahre 23 % (31 von 134) bzw. 29 % (35 von 123 Patienten) unerwünschte Wirkungen registriert. Bei Patienten, die 60 Jahre und älter waren, traten in 49,3 % (35 von 71) Nebenwirkungen auf.

Eine gewisse Korrelation war auch zwischen dem Ausmaß der Blutdrucksteigerungen und dem Alter der Patienten festzustellen. Bei Blutdrucksteigerungen  $\leq 30$  mmHg betrug das Durchschnittsalter 45 Jahre, bei Zunahme um  $> 30$   $\leq 50$  mmHg und bei Blutdrucksteigerungen über 50 mmHg 56 Jahre.

Ein Zusammenhang zwischen Komplikationsrate und Alter der Patienten (28 bis 78 Jahre) konnte in der NchK nicht ermittelt werden. Zwar traten bei allen Patienten der Altersgruppe über 60 Jahre unerwünschte Wirkungen auf. In den anderen Altersgruppen war jedoch kein einheitliches Bild zu gewinnen. Die Häufigkeit unerwünschter Wirkungen bewegte sich hier zwischen 50 % bei den 30 - 39jährigen und 86 % bei den 40 - 49jährigen.

#### 3.4 Nebenwirkungsrate in Abhängigkeit vom Geschlecht der Patienten

Von den in der ZMK unter Verwendung von Ornipressin operierten Patienten stellten Männer mit 57 Prozent (n = 588) gegenüber 43 % (n = 447) Frauen den größeren Teil des Patientenkollektivs. Unerwünschte Wirkungen traten in dieser Klinik bei 19 % der Patienten (n = 196) auf. 18 % der männlichen und 20 % der weiblichen Patienten waren davon betroffen (Tab. 3).

In der NchK wurde die transssphenoidale Hypophysektomie bei 48 Patienten durchgeführt, darunter waren 27 Frauen (56 %) und 21 Männer (44 %). Nebenwirkungen wurden hier bei 38 Patienten beobachtet, das sind 78 % der Frauen und 81 % der Männer (Tab. 3).

Tab. 3:

Nebenwirkungsrate in der ZMK und NchK in Abhängigkeit vom Geschlecht der Patienten

| Klinik |        | Patientenzahl | Patienten mit Nebenwirkungen |      |
|--------|--------|---------------|------------------------------|------|
|        |        |               | absolut                      | %    |
| ZMK    | gesamt | 1035          | 196                          | 18,9 |
|        | m      | 588           | 107                          | 18,2 |
|        | f      | 447           | 89                           | 19,9 |
| NchK   | gesamt | 48            | 38                           | 79,2 |
|        | m      | 21            | 17                           | 81,0 |
|        | f      | 27            | 21                           | 77,8 |

### 3.5 Nebenwirkungsrate in Abhängigkeit von der Art der Narkose

Die größten Fallzahlen liegen in der ZMK für Inhalationsnarkosen mit Halothan (n = 555) und Enfluran (n = 319) vor. Bei Verwendung von Halothan bzw. Enfluran traten in 18 % bzw. 17 % der Narkosen unerwünschte Wirkungen auf (Tab. 4).

Bei fast allen Patienten der NchK (45 von 48) wurde eine modifizierte Neuroleptanalgesie unter Zusatz eines Inhalationsnarkotikums zum Atemgemisch durchgeführt, wobei es sich in 35 Fällen um Enfluran und in 10 Fällen um Halothan handelte. Unerwünschte Wirkungen zeigten sich in 79 %.

Tab. 4:

Relative Häufigkeit (%) unerwünschter Wirkungen (W) unter lokaler Anwendung von Ornipressin in Abhängigkeit von dem Narkoseverfahren (n = Anzahl der Patienten)

| Klinik | Narkoseverfahren                      | n    | W   | %    |
|--------|---------------------------------------|------|-----|------|
| ZMK    | 1. Inhalationsnarkosen                |      |     |      |
|        | - Enfluran                            | 319  | 55  | 17,2 |
|        | - Halothan                            | 555  | 100 | 18,0 |
|        | 2. Modifizierte Neuroleptanalgesien   | 161  | 41  | 25,5 |
|        | 3. G e s a m t                        | 1035 | 196 | 18,9 |
| =====  |                                       |      |     |      |
| NchK   | 4. Modif. NLA und Inhalationsnarkotia | 48   | 38  | 79,2 |

### 3.6 Nebenwirkungsrate in Abhängigkeit von der applizierten Dosis

Bei den in der ZMK durchgeführten chirurgischen Eingriffen lag die initiierte Gesamtdosis im Mittel bei 1,9 I.E. Ornipressin, wobei die Werte je nach Operationsgebiet und Narkoseart zwischen 0,25 und 8,5 I.E. schwankten. Unter modifizierten Neuroleptanalgesien wurde mit durchschnittlich 5,3 I.E. wesentlich mehr Vasokonstriktor verbraucht. Patienten, bei denen unerwünschte Nebenwirkungen auftraten, erhielten im Schnitt 2,6 I.E. des synthetischen Vasopressins. In ca. 1 % der Fälle (11 von 1035) war den Narkoseprotokollen keine Mengenangabe zu entnehmen. Es konnte eine deutliche Beziehung zwischen Vasokonstriktormenge und Komplikationsrate festgestellt werden (Abb. 12). Wird die pro Kilogramm Körpergewicht verabreichte Dosis berechnet, so zeigt sich mit 0,046 I.E./kg KG gegenüber 0,048 I.E./kg KG kein derartiger Zusammenhang (Abb. 13).

Die Ermittlung der Häufigkeit von Nebenwirkungen in Abhängigkeit von der applizierten Dosis des Polypeptids ist nur bei einem Teil der Patienten der NchK möglich, da in mehr als 20 % der Fälle, vorwiegend zu Beginn des Beobachtungszeitraums, in den Narkoseprotokollen keine Mengenangaben gemacht wurden. Dies gilt insbesondere für Patienten, bei denen keine unerwünschten Wirkungen auftraten.

Insgesamt wurden wesentlich höhere Dosen verabreicht als in der ZMK (zwischen 1,0 I.E. und 25 I.E.), wobei die Vasokonstriktordosis im Lauf der Zeit deutlich reduziert wurde. So applizierte man im ersten Jahr des Beobachtungszeitraums im Mittel 11,3 I.E., bei den letzten zehn transspheoidalen Hypophysektomien dagegen nur noch durchschnittlich 2,9 I.E. Ornipressin.

Die verabfolgte Menge an synthetischem Vasopressin betrug im Untersuchungszeitraum im Durchschnitt 5,8 I.E., bei Patienten mit unerwünschten Wirkungen 6,0 I.E., dagegen bei unproblematischen Narkosen nur 4,7 I.E. Somit läßt sich auch für die NchK ein Zusammenhang zwischen applizierter Dosis und dem Auftreten von Nebenwirkungen nachweisen (vgl. Abb. 12).

In dieser Klinik scheint im Gegensatz zur ZMK eine Abhängigkeit der Nebenwirkungsrate von der pro Kilogramm Körpergewicht verabreichten Dosis zu bestehen. Sieben Patienten, bei denen keine unerwünschten Wirkungen festzustellen waren, injizierte man durchschnittlich 0,072 I.E. Ornipressin pro Kilogramm Körpergewicht gegenüber 0,083 I.E. bei Patienten mit Nebenwirkungen. Allerdings fehlten in einigen Dokumentationsbögen Dosis- oder Gewichtsangaben, so daß sich im Hinblick auf die geringe Patientenzahl des untersuchten Kollektivs keine zuverlässige Aussage treffen läßt.

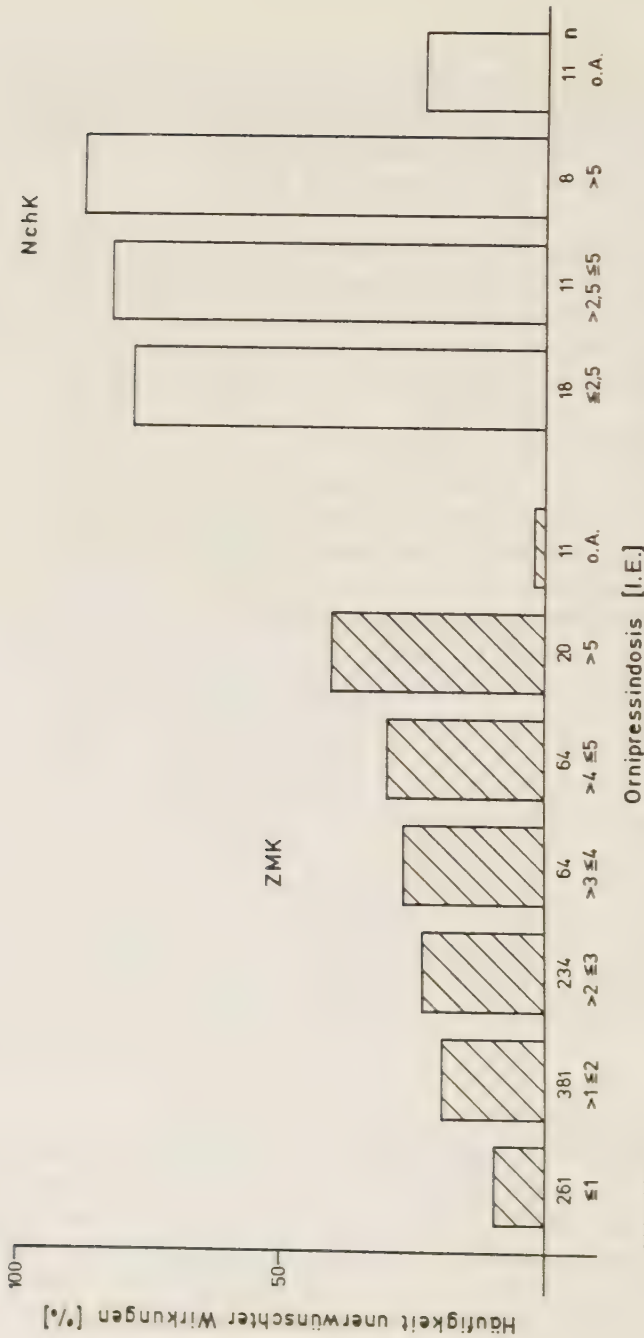


Abb. 12:

Relative Häufigkeit unerwünschter Wirkungen nach lokaler Anwendung von Ornipressin in der ZMK und NchK in Abhängigkeit von der verabreichten Dosis (I.E.)

( ▨ ZMK; □ NchK; n = Anzahl der Patienten; I.E. = Internationale Einheiten)

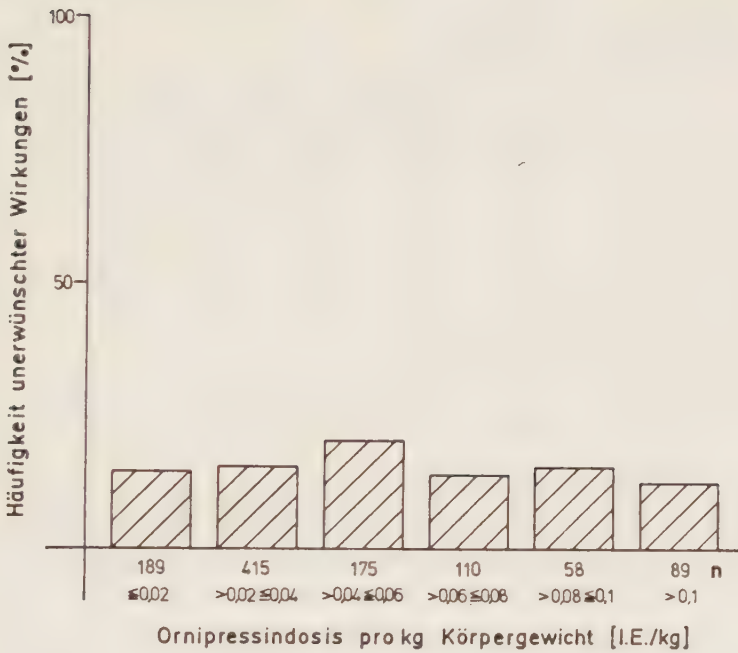


Abb. 13:

Relative Häufigkeit unerwünschter Wirkungen in der ZMK nach lokaler Anwendung von Ornipressin in Abhängigkeit von der pro Kilogramm Körpergewicht verabreichten Dosis

(n = Anzahl der Patienten; I.E./kg Kgew = Internationale Einheiten pro Kilogramm Körpergewicht)

### 3.7 Nebenwirkungsrate in Abhängigkeit vom Applikationsort

Bei folgenden Operationen konnte mit einiger Sicherheit auf den Injektionsort geschlossen werden:

- a) Eingriffe am Gaumen (Injektion vorwiegend palatinal)
- b) Versorgung von Mittelgesichtsverletzungen und Jochbeinfrakturen (Injektion para- bzw. infraorbital)
- c) Kieferorthopädische Operationen
  - 1) Progenie (Verfahren nach Obwegeser-Dalpont, Injektion pterygomandibulär und im Bereich der Umschlagsfalte des Oberkiefers)
  - 2) Prognathie (meist Verfahren nach Köle, Injektion in das Oberkiefer-vestibulum)
- d) Exstirpation von
  - 1) Halszysten
  - 2) Glandula submandibularis
  - 3) Glandula parotis(Injektion in allen Fällen subkutan)
- e) Präprothetische Eingriffe (Vestibulumplastiken, teilweise gleichzeitig Plattenexhairese, Injektion in das Unterkiefervestibulum)

Bei Eingriffen im Lippen-Kiefer-Gaumen-Bereich, bei denen Ornipressin vorwiegend palatinal injiziert wurde, ist die geringste Nebenwirkungsrate festzustellen. Hier handelt es sich vorwiegend um Operationen von Lippen-Kiefer-Gaumenspalten bei Kindern unter zehn Jahren.

Subkutane Infiltrationen präaurikular und im Halsbereich führten in 15 %, para- und infraorbitale Applikationen in 16 % zu unerwünschten Wirkungen, gefolgt von pterygomandibulären und vestibulären Injektionen bei Progenie-Operationen mit 19 %. Nach Injektionen in das Ober- und Unterkiefervestibulum ist mit 27 % bzw. 31 % das häufigste Auftreten unerwünschter Wirkungen festzustellen (vgl. Abb. 14).

In der NchK wurde vor transssphenoidalen Hypophysektomien das gefäßverengende Medikament in das Septum nasi und in die Gingiva des Vestibulum oris injiziert. Anschließend traten hier in 79 %, d. h. in den meisten Fällen unerwünschte Wirkungen auf.

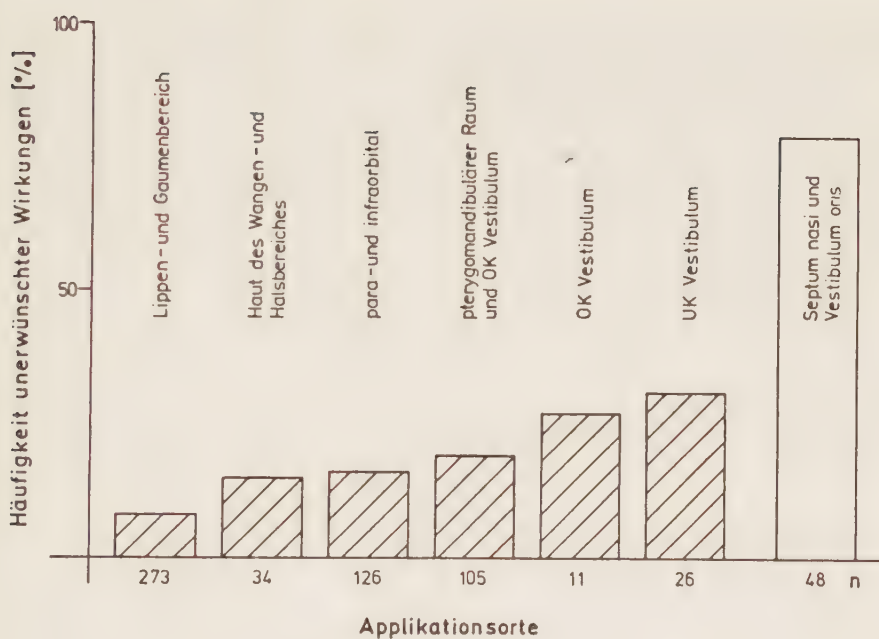


Abb. 14:

Relative Häufigkeit unerwünschter Wirkungen in der ZMK und NchK nach lokaler Anwendung von Ornipressin in Abhängigkeit vom Applikationsort

(  ZMK;  NchK; n = Anzahl der Patienten)

### 3.8 Nebenwirkungsrate in Abhängigkeit von der Art des chirurgischen Eingriffs

In der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (ZMK) konnten aus den Anästhesieprotokollen des Beobachtungszeitraums 1035 chirurgische Eingriffe ermittelt werden, in deren Verlauf Ornipressin lokal eingesetzt worden war. Die verschiedenen Operationsverfahren wurden klassifiziert und die Häufigkeit der einzelnen Typen (n) sowie ihr prozentualer Anteil (%) errechnet (Tab. 6).

Tab. 6:

Operationen unter Anwendung von Ornipressin

| Art des chirurgischen Eingriffs                                                                                                                   | n   | %    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|------|
| Eingriffe nach Traumata<br>(Gesichtsverletzungen, Unterkiefer-,<br>Oberkiefer-, Jochbein- und Mittel-<br>gesichtsfrakturen, Plattenexhairen etc.) | 313 | 30,2 |
| Plastische Operationen<br>(vorwiegend Lippen-Kiefer-Gaumenspalten)                                                                                | 306 | 29,6 |
| Tumoroperationen<br>(Exstirpation d. Gld. submandibularis,<br>Basaliome, Karzinome, Sarkome etc.)                                                 | 134 | 13,0 |
| Kieferorthopädische Operationen<br>(Progenie, Prognathie etc.)                                                                                    | 144 | 13,9 |
| Präprothetische Eingriffe<br>(Schlotterkamm, Vestibulumplastik etc.)                                                                              | 31  | 3,0  |
| Sonstige Operationen<br>(Eingriffe am Kiefergelenk, Zystektomien,<br>Neuroexhairen etc.)                                                          | 107 | 10,3 |

Die relative Häufigkeit von möglicherweise durch Ornipressin hervorgerufenen unerwünschten Wirkungen stellte sich bei den verschiedenen Gruppen chirurgischer Eingriffe in der ZMK unterschiedlich dar (s. auch Abb. 15).

Mit 8 % (23 von 306 Patienten) wiesen "plastische Operationen", überwiegend Lippen-Kiefer-Gaumenspalten-Operationen, mit Abstand die niedrigste Nebenwirkungsrate auf, gefolgt von "Eingriffen nach Traumata" (59 von 313 Patienten). Andere Operationsverfahren führten in 24 % bis 33 % der Fälle zu unerwünschten Wirkungen.

Es fiel auf, daß sich unter "sonstigen Operationen" bei Eingriffen am Nervus mandibularis (Neuroexhairen und Transplantationen des Nervus lingualis) besonders oft unerwünschte Wirkungen zeigten (8 von 13 Fällen). Betrachtet man die Neuroexhairen allein, so liegt deren Nebenwirkungsrate mit 67 % besonders hoch, jedoch noch deutlich unter dem in der Neurochirurgischen Klinik während transspheoidaler Hypophysektomien gefundenen Wert.

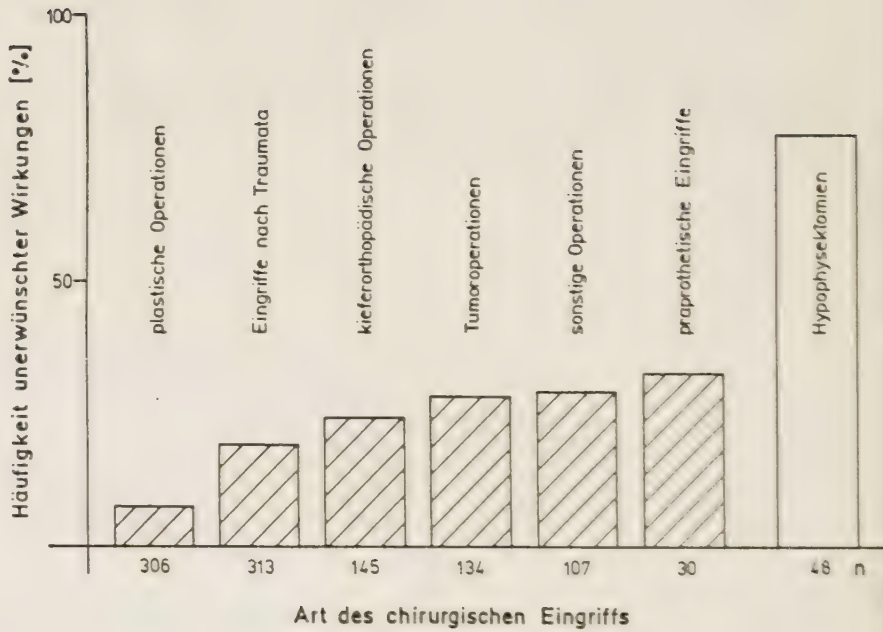


Abb. 15:

Relative Häufigkeit unerwünschter Wirkungen in der ZMK und NchK nach lokaler Anwendung von Ornipressin in Abhängigkeit von der Art des chirurgischen Eingriffs

(▨ ZMK; □ NchK; n = Anzahl der Patienten)

### 3.9 Nebenwirkungen und Anstiegen von Begleiterkrankungen

Beziehungen zwischen kardiovaskulären (Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Angina pectoris, ZMI, MI, Infarkt etc.) und respiratorischen Begleiterkrankungen (Emphysem, chronische Bronchitis, Asthma etc.) sowie der Kombination beider Begleiterkrankungen und der Häufigkeit von unerwünschten Wirkungen bei Anwendung von Oripresol sind Abb. 16 zu entnehmen. Es zeigt sich, daß in der ZMK die Häufigkeit von Nebenwirkungen bei kardiovaskulären Begleiterkrankungen mit 41 % und bei respiratorischen Begleiterkrankungen mit 49 % deutlich über derjenigen des Gesamtkollektivs der Patienten (19 %) liegt. Bei Kombination beider Begleiterkrankungen wurde ein noch höheres Risiko (67 %) gefunden.

In der ZMK waren anamnestisch bei 46 % der Patienten kardiovaskuläre und/oder respiratorische Begleiterkrankungen festgestellt worden. In allen diesen Fällen wurden unter der Narkose Komplikationen registriert. Bei zehn von elf Patienten ohne Begleiterkrankungen verlief die Operation problemlos. Der überwiegende Zwitterfall allerdings trat bei einem Patienten ohne Begleiterkrankungen auf, dem 20 i.E. Vasokonstriktor appliziert worden waren.

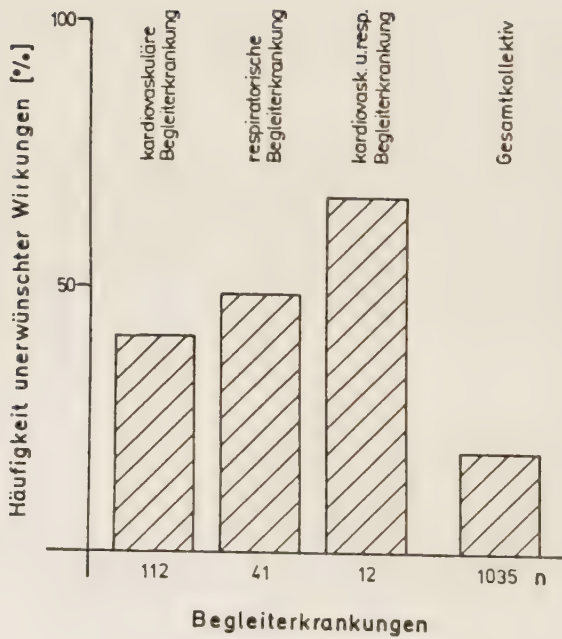


Abb. 16:

Relative Häufigkeit unerwünschter Wirkungen in der ZMK nach lokaler Anwendung von Ornipressin in Abhängigkeit von bestehenden Begleiterkrankungen

(n = Anzahl der Patienten)

#### 4. Diskussion

##### 4.1 Methodenkritik

Unter Anwendung von Ornipressin relativ häufig beobachtete Blutdruckanstiege sowie einige schwerwiegende Zwischenfälle boten Anlaß für die vorliegende Arbeit. Hierfür wurde Datenmaterial von mehr als 1000 Narkoseprotokollen zugrundegelegt, wobei sich zwangsläufig die für jede retrospektive Untersuchung charakteristischen Probleme ergaben.

Während vor der Durchführung einer sorgfältig geplanten, prospektiven, randomisierten Studie alle zu erfassenden Parameter festgelegt werden, gab es bei dieser Auswertung keine Möglichkeit mehr, weitere wichtige Informationen zu gewinnen.

So waren in Einzelfällen Konzentration und Dosis der Vasokonstriktorklösung nicht dokumentiert, während andererseits bei demselben chirurgischen Eingriff ohne nachvollziehbaren Grund beispielsweise in einem Fall 25 I.E., ein anderes Mal nur 1,0 I.E. Ornipressin appliziert wurden.

Auch mangelte es an einer Standardisierung sowohl des Zeitraumes zwischen Injektion und Operationsbeginn wie auch hinsichtlich der angewandten Narkoseverfahren, bei denen es eine Reihe von Variationen in der Medikamentenzusammensetzung gab.

Außerdem wäre unter prospektiven Kriterien sicherlich eine genaue Festlegung des Injektionsortes erfolgt, der in Abhängigkeit von seiner Gefäßversorgung Zeitpunkt und Ausmaß des systemischen Wirksamwerdens des Vasokonstriktors wesentlich bestimmt.

Hinzu kommt, daß jüngere Patienten, bei denen relativ selten unerwünschte Wirkungen des Präparates auftraten, im Patientenkollektiv überproportional vertreten waren und so das Gesamtergebnis verfälschen können.

Weiter ist anzumerken, daß der Feststellung der häufigsten unerwünschten Wirkung, der Blutdrucksteigerung, mit der unblutigen Messung nach Riva-Rocci zwar eine relativ ungenaue Meßmethode zugrunde lag, mit der jedoch gravierende Schwankungen des Blutdrucks sicher erfaßt werden konnten.

Das Auftreten von Extrasystolien unter Narkose wurde wohl von dem jeweiligen Anästhesisten festgehalten, jedoch fehlt meist die exakte zeitliche Einordnung. Auch wurden in der postoperativen Phase Komplikationen kaum erfaßt, wie dies sicherlich im Rahmen einer prospektiven Studie erfolgt wäre.

Insgesamt sind den Dokumentationsbögen, basierend auf der nahtlosen Überwachung der Patienten während des gesamten Anästhesieverlaufes, recht präzise Angaben zu entnehmen, so daß Tendenzen durchaus erkennbar werden. Der Zeitpunkt der Injektion von Ornipressin war in allen Fällen exakt angegeben und ermöglichte damit die Zuordnung von unerwünschten Wirkungen.

Es ist festzuhalten, daß der Aussagewert der vorliegenden Arbeit wie der einer jeden retrospektiven Studie begrenzt sein muß. Um valide Ergebnisse zu erhalten, bietet sich die Durchführung einer prospektiven, randomisierten Doppelblindstudie an, die Ornipressin, Adrenalin und eventuell ein Placebo miteinander vergleicht, wobei grundsätzlich zu prüfen ist, ob eine Vergleichsgruppe ohne Vasokonstriktor, besonders bei chirurgischen Eingriffen in reich vaskularisierten Regionen, unter ethischen Gesichtspunkten vertretbar ist (75, 105).

## 4.2 Vasokonstringentien

Seit knapp 90 Jahren werden Vasokonstriktoren bei operativen Eingriffen verwandt. Es handelt sich dabei um Substanzen, die in der Lage sind, nach lokaler Applikation Blutgefäße zu kontrahieren und auf diese Weise eine relative Blutleere im Operationsgebiet zu erzeugen. Durch regionale Ischämisierung werden parenchymatöse Blutungen im Bereich der Schnittfläche, insbesondere in stark vaskularisierten Geweben, deutlich reduziert. Dies wiederum erleichtert dem Operateur das Arbeiten. Vorteile für den Patienten sind eine verkürzte Narkosedauer sowie ein geringerer Blutverlust.

### 4.2.1 Adrenalin

Das am längsten bekannte gefäßverengende Mittel ist Adrenalin. Es wirkt auf die Rezeptoren sowohl von Resistenz- als auch von Kapazitätsgefäßen (15). Bei Anwendung dieser Substanz wurden von zahlreichen Autoren lokale und systemische Komplikationen beschrieben. So kommt es in der infiltrierten

Region infolge zunehmenden Gewebsmetabolismus bei gleichzeitig reduzierter Durchblutung zu verminderter Sauerstoffspannung mit örtlicher Zyanose und Azidose. Dies führt zu einer reaktiven Hyperämie mit erhöhtem Risiko postoperativer Nachblutungen, zu Wundheilungsstörungen und in schweren Fällen zu Nekrosen (9, 53, 89, 90, 98, 101, 112, 165). Trotz ausgeprägter Vasokonstriktion werden nicht unerhebliche Mengen des exogenen Adrenalins systemisch wirksam, wobei vor allem kardiovaskuläre Komplikationen beschrieben werden. Hier sind insbesondere Anstieg von Herzfrequenz und Blutdruck, heterotope Reizbildung bis hin zu Kammerflimmern und in seltenen Fällen Herzstillstand zu nennen (19, 36, 49, 53, 60, 110, 111, 125, 168).

Gerade bei kardiovaskulär vorgeschädigten Patienten können infolge gesteigerten Sauerstoffbedarfs des Herzmuskels Angina pectoris-Anfälle und auch Myokardinfarkte auftreten (3, 60, 112, 165, 170). Begleiterkrankungen wie Hyperthyreose und zerebrale Durchblutungsstörungen, sowie eine gleichzeitige Behandlung mit trizyklischen Antidepressiva, sollten die Anwendung von Katecholaminen ausschließen (59, 60, 131, 134, 170).

Durch verschiedene Inhalationsnarkotika (Cyclopropan, Halothan) und Lokalanästhetika (Cocain, Novocain) wird das Herz gegenüber Adrenalin sensibilisiert (55, 65, 85, 139, 140, 156, 172). Bei Narkosen mit Cyclopropan und Halothan ist daher die gleichzeitige Verwendung von Adrenalin kontraindiziert (40, 68, 102, 111, 114, 168).

Da bei bestimmten operativen Eingriffen in reich vaskularisierten Geweben auf Vasokonstriktoren kaum verzichtet werden kann, wurde versucht, Adrenalin durch weniger toxische Derivate zu ersetzen (112, 157, 170).

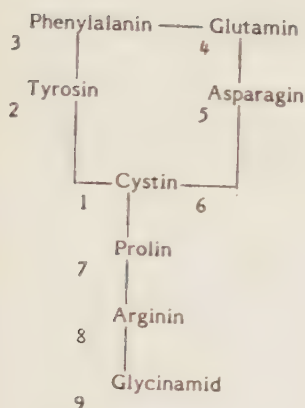
#### 4.2.2 Vasopressine

Die vasokonstringierende Wirkung der Hypophysenhinterlappenhormone war schon früh bekannt (39). Als Alternative zu den Katecholaminen wurden sie in einigen Studien erprobt (38, 112, 170).

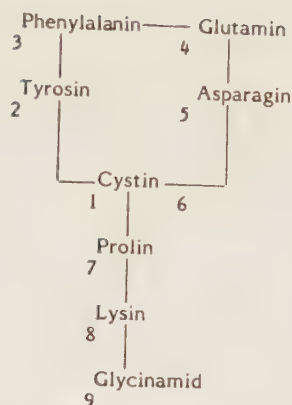
Vasopressine (Arginin- und Lysin-Vasopressin) und einige ihrer künstlichen Analoga (Felypressin und Ornipressin) werden heute neben Adrenalin hauptsächlich als Vasokonstringentien bei Operationen in stark vaskularisiertem Gewebe

und in geringerem Umfang auch zur Senkung des portalen Drucks bei gastro-intestinalen Blutungen eingesetzt (1, 3, 4, 18, 22, 23, 25, 30, 37, 38, 47, 48, 58, 61, 64, 69, 72, 75, 76, 77, 79, 82, 84, 86, 91, 102, 103, 105, 119, 127, 146, 149, 150, 151, 162, 165). Als weitere Indikationen für die Gabe von Hypophysenhinterlappenhormonen bzw. deren synthetischen Abkömmlingen werden neben Diabetes insipidus und Schockbehandlung auch die Diagnostik einer latenten Herzinsuffizienz (sog. Pitressin-Test) und Cholezystographien angegeben (5, 28, 31, 45, 70, 71, 88, 109).

Es handelt sich bei dieser Substanzgruppe um Oligopeptide, deren Moleküle sich aus 8 bzw. 9 Aminosäuren zusammensetzen, die in einer Ringstruktur und einer Seitenkette angeordnet sind. Der Cystin-Rest in Position 1 bzw. 6 entsteht durch die oxydative Ausbildung einer Disulfidbrücke zwischen zwei Cystein-Resten, weshalb die Hormone neurohypophysären Typs von verschiedenen Autoren sowohl als Octa- als auch als Nonapeptide bezeichnet werden.



Arginin<sup>8</sup>-Vasopressin



Lysin<sup>8</sup>-Vasopressin

Natürliche Vasopressine werden im Nucleus supraopticus und paraventricularis gebildet und gelangen entlang des Tractus neurohumoralis in den Hypophysenhinterlappen (73, 74, 126). Die Neurohypophyse des Menschen enthält, wie diejenige der meisten Säugetiere, Arginin-Vasopressin (12). Die physiologische Plasmakonzentration beträgt, abhängig vom biologischen Rhythmus, der Jahreszeit und der Körperhaltung, 1 - 3  $\mu$ I.E./ml, wobei während chirurgischer Eingriffe auch wesentlich höhere Werte ermittelt wurden (174). In vivo werden die Hormone durch verschiedene Enzyme in Niere, Leber, Gehirn und Uterus sehr schnell abgebaut. Ihre Halbwertszeit soll, je nach Plasmakonzentration, 1 - 20 Minuten betragen (60, 174).

Bereits Ende des letzten Jahrhunderts wurde tierexperimentell die blutdrucksteigernde Wirkung von Hypophysenextrakten festgestellt (124). Ihre anti-diuretische Aktivität durch Steigerung der Wasserrückresorption im distalen Abschnitt des Nephrons wurde erst später entdeckt (167).

Verschiedene Untersucher beschrieben die Wirkung dieser Extrakte auf die glatte Muskulatur von Uterus, Harnblase und Darm (10, 52, 54, 81).

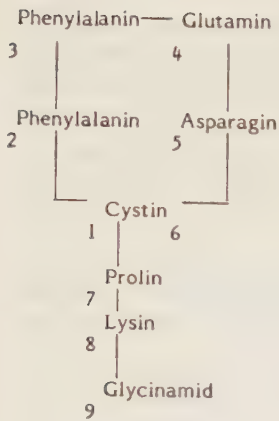
Hypophysenhinterlappenextrakte wurden bei Diabetes insipidus, als wehen-

förderndes Mittel und zur Verstärkung der Uteruskontraktion post partum eingesetzt (51, 54, 95).

Die Trennung in einen vasopressorisch-antidiuretischen und einen oxytozischen Anteil gelang einige Jahre später (83). Schließlich konnten Oxytocin und Vasopressin fast rein isoliert und die chemische Zusammensetzung analysiert werden (99, 132, 164).

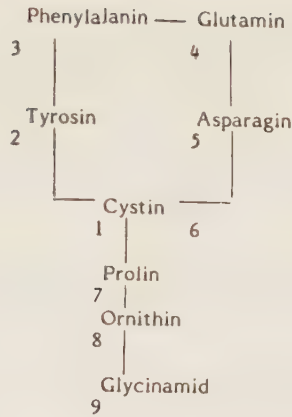
Als erstes Vasopressin wurde Lysin-Vasopressin synthetisiert, das dem beim Schwein natürlich vorkommenden antidiuretischen Prinzip entspricht (20, 44). Die antidiuretische Wirkung dieses synthetischen Vasopressins ist geringer als diejenige des "internationalen Standards", der sich auf Arginin-Vasopressin bezieht (12). Neben Lysin-Vasopressin wurden eine Reihe sowohl vorwiegend antidiuretisch als auch vasokonstriktorisch wirksamer Vasopressin- Analoga hergestellt (20, 21).

Felypressin (Phenylalanin<sup>2</sup>-Lysin<sup>8</sup>-Vasopressin), eines der Analoga, das als Octapressin<sup>R</sup> im Handel ist, wies beim Menschen eine im Vergleich zu Lysin-Vasopressin stärkere hypertensive Wirkung bei deutlich geringerem antidiuretischem Effekt auf (64). Es stellte sich somit heraus, daß durch Veränderung der chemischen Struktur der Peptide neurohypophysären Typs deren biologische Eigenschaften selektiv modifiziert werden können. Die Basizität des Aminosäurerests in Position 8 und dessen sterische Verhältnisse bestimmen dabei wesentlich das Verhältnis von antidiuretischer und vasokonstriktorischer Aktivität der Substanz (15).



Phenylalanin<sup>2</sup>-Lysin<sup>8</sup>-Vasopressin

Felypressin (Octapressin<sup>R</sup>)



Ornithin<sup>8</sup>-Vasopressin

Ornipressin (POR-8<sup>R</sup>)

Mit Ornipressin (Ornithin<sup>8</sup>-Vasopressin) konnte ein synthetisches Hypophysenhormonderivat entwickelt werden, dessen pressorische Aktivität fast so stark ist wie diejenige des beim Menschen natürlich vorkommenden Arginin-Vasopressin und das damit deutlich über derjenigen von Felypressin liegt. Die antidiuretische Wirkung des Peptids ist gegenüber Arginin-Vasopressin auf ein Viertel, gegenüber Felypressin - bei Vergleich von pressorisch äquivalenten Mengen - um etwa ein Drittel reduziert (14, 80).

Dieses künstliche Oligopeptid enthält im Vergleich zu Arginin-Vasopressin anstelle des Arginin in Position 8 einen Ornithin-Rest (s. o.). Die Basizität dieser funktionellen Gruppe entspricht etwa der des Lysinrests und ist etwas weniger ausgeprägt als diejenige des Argininrests (15).

Die im Vergleich zu Lysin-Vasopressin und Arginin-Vasopressin kürzere Seitenkette von Ornipressin in Position 8 beeinträchtigt nicht seine Fähigkeit, sich mit Rezeptoren der glatten Gefäßmuskulatur zu verbinden. Sie vermindert jedoch die Möglichkeit der Anlagerung des Moleküls an die Rezeptoren im distalen Nephron, was zu der erwünschten Abschwächung der antidiureti-

schen Potenz von Ornipressin führt. Mit dieser Substanz steht somit ein Präparat zur Verfügung, dessen vasokonstriktorische Aktivität fast so stark ist wie diejenige von Arginin-Vasopressin, während seine oxytozischen Eigenschaften schwächer sind als diejenigen der beiden natürlichen Vasopressine. Hinsichtlich der gefäßverengenden Aktivität ist Ornipressin auch dem Felypressin überlegen (14).

In zahlreichen Studien wurde Ornipressin ebenso wie Felypressin vor allem im Vergleich zu Adrenalin untersucht. Dabei wurden die Substanzen eingesetzt:

- als vasokonstriktorischer Zusatz zu Lokalanästhetika (23, 69, 90, 113, 120, 121, 127, 146)
- zur Infiltration bei Operationen in stark vaskularisierten Geweben (50, 72, 77, 84, 91, 104, 105, 113, 116, 117, 123, 142, 150, 155, 160, 161, 165)
- zur lokalen Applikation (getränkter Tupfer) bei parenchymatösen Blutungen (61, 78) und
- intravenös (5, 30, 41, 47, 118, 119, 175).

Vom Hersteller wird als Hauptanwendungsgebiet für Ornipressin Prophylaxe und Therapie parenchymatöser Blutungen bei operativen Eingriffen angegeben.

#### 4.2.2.1 Wirkungsmechanismus

Endogene und synthetische vasoaktive Oligopeptide beeinflussen die kontraktile Elemente der glatten Muskulatur und kontrahieren bei Vorliegen niedriger Plasmaspiegel vorwiegend die postkapillären Venolen. Erst in höheren Konzentrationen entfalten sie auch ihre Wirkung auf Präkapillaren und Arteriolen (27, 70, 71, 105, 162, 163).

Bei systemischem Wirksamwerden geringer Mengen exogen applizierter vasoaktiver Hypophysenhinterlappenhormone bzw. deren Analoga ist somit eine Verminderung der Speicherfähigkeit im venösen Anteil des Gefäßbetts, insbesondere von Haut und Splanchnicusgebiet, festzustellen (60). Drucksteigerungen auf der venösen Seite bedingen eine verstärkte Filtration im präkapillären

Bereich bei gleichzeitig verminderter Rückresorption, wodurch eine Zunahme der Lymphströmung zu beobachten ist (70, 71, 173). Durch Konstriktion der Kapazitätsgefäße und den gesteigerten Lymphfluß kommt es zu einer Vermehrung des zirkulierenden Blutvolumens. Dies führt zum Druckanstieg im rechten Vorhof und zur passiven Drucksteigerung im kleinen Kreislauf (162, 163). Ebenso ist eine Erhöhung des Lungenwiderstandes festzustellen (60).

Im Splanchnicusgebiet bewirken Infusionen von Felypressin sowohl bei Lebergesunden als auch bei Patienten mit Leberzirrhose und konsekutivem portalen Hochdruck infolge erhöhten arteriolen Widerstandes eine massive Abnahme der Durchblutung in der portalen Region mit Senkung des portalen Druckes (162, 163). Tierexperimentell wurde eine Steigerung der Nierendurchblutung beobachtet (13), so daß eine entsprechende Umverteilung zu diskutieren ist.

Am Infiltrationsort führen Vasopressine infolge der dort vorliegenden höheren Konzentration auch zur Konstriktion von Kapazitäts- und Resistenzgefäßen und damit zur weitgehenden Reduktion parenchymatöser Blutungen im Operationsfeld.

Mit diesem Wirkungsmechanismus unterscheiden sich Vasopressine von Adrenalin, das bereits in geringer Dosis sowohl Resistenz- als auch Kapazitätsgefäße kontrahiert (89).

#### 4.4.2.2 Latenzzeit

Obwohl von einigen Autoren die Auffassung vertreten wird, daß die Wirkung von Ornipressin wie die von Adrenalin sehr schnell einsetzt (89, 119, 150), scheint die Substanz doch eine gegenüber Adrenalin um einige Minuten verlängerte Latenzzeit zu besitzen. Die maximale Wirkungsintensität wird oft erst nach 5 bis 10 Minuten erreicht, auch 1 - 5 Minuten werden angegeben (37, 50, 61, 71, 72, 78, 84, 98, 105, 116, 123, 125).

Bei beidseitigen Ohroperationen wurden Adrenalin 1 : 200 000 und Ornipressin 0,25 I.E./ml in physiologischer Kochsalzlösung verglichen. Während sich bei Ornipressin der Blutverlust nach längerer Einwirkungsdauer reduzierte (7,8 ml gegenüber 6,5 ml am später operierten Ohr), blieb er bei Adrenalin (5,7 ml

bzw. 6,0 ml) fast unverändert, was für eine über 5 Minuten hinausgehende Latenzzeit des künstlichen Vasopressins spricht (149). Gegenüber Felypressin scheint Ornipressin jedoch einen schnelleren Wirkungseintritt zu besitzen (90, 119).

Mit Hilfe der Infrarotthermographie läßt sich der Verlauf der vasokonstriktorisches Wirkung von Adrenalin und Ornipressin bildhaft demonstrieren und vergleichen. Es zeigt sich, daß Ornipressin gegenüber Adrenalin eine verlängerte Latenzzeit (15 bzw. 2 min.) besitzt. Zu einer optimalen Vasokonstriktion im Infiltrationsgebiet kommt es erst nach etwa 25 Minuten (98).

Die Zeitspanne bis zum Wirkungseintritt soll auch von der angewandten Konzentration abhängig sein (23, 119).

Weder in der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (ZMK), noch in der Neurochirurgischen Klinik (NchK) wurde nach Injektion des Vasokonstriktors eine bestimmte Zeit bis zum Operationsbeginn eingehalten. Den Narkoseprotokollen sind meist Wartezeiten von etwa 10 Minuten zu entnehmen.

#### 4.2.2.3 Wirkungsdauer

Die Wirkungsdauer von Ornipressin scheint derjenigen von Adrenalin vergleichbar (69, 98, 120, 121, 165) oder länger zu sein (155). Sie wird jedoch bezüglich der Blutleere mit 18 Minuten (165) bis 3,5 Stunden (90) völlig unterschiedlich angegeben, wobei die Regression bei Adrenalin schneller verläuft (98).

Hierüber waren in den untersuchten Dokumentationsbögen keine Angaben zu finden, jedoch mußte nur in sehr seltenen Fällen Vasokonstriktor nachinjiziert werden.

#### 4.2.2.4 Wirkungsintensität

Die Intensität der durch Ornipressin-Infiltrationen erzielten Blutleere wird als dem Adrenalin gleichwertig (50, 90, 98, 104, 105, 116, 150) oder besser beurteilt (72, 77, 84, 155), jedoch sind auch gegenteilige Angaben zu finden (24, 119).

Es ist hierbei, ebenso wie bei den Untersuchungen über Felypressin, zu berücksichtigen,

sichtigen, daß die Substanzen in völlig unterschiedlichen Konzentrationen bzw. Dosierungen eingesetzt wurden. Diese betrugen für Adrenalin 1 : 80 000 (3, 150) bis 1 : 300 000 (77) und für Ornipressin 0,025 I.E./ml (25) bis hin zur unverdünnten Lösung von 5,0 I.E./ml bei lokaler oberflächlicher Applikation (78).

Nur in wenigen Studien wurde versucht, z. B. durch Wiegen der verbrauchten Tupfer, eine einigermaßen objektive Bestimmung des tatsächlichen Blutverlustes vorzunehmen (77, 84, 149).

#### 4.2.2.5 Dosierung

Im allgemeinen wird eine Konzentration von etwa 0,1 bis 0,15 I.E. Ornipressin pro Milliliter Lösung für ausreichend gehalten (37, 50, 69, 77, 90, 91, 92, 98, 104, 105, 116, 119, 142). Selbst in geringen Konzentrationen von 0,01 bis 0,005 I.E./ml soll Ornipressin eine gute Wirkung haben (90). Die Auswertung von Thermogrammen ergab 0,2 I.E./ml als optimale Verdünnung (98). Es wird jedoch auch berichtet, daß bei einer Steigerung der Dosis von 0,1 I.E./ml auf 0,2 I.E./ml in zwei Fällen eine deutliche Tachykardie und in einem dritten Fall neben der Tachykardie ein ausgeprägter Blutdruckanstieg beobachtet werden konnte (142). Der Hersteller empfiehlt, als Zusatz zu Lokalanästhetika oder zu physiologischer Kochsalzlösung, 0,1 I.E., in stark durchbluteten Geweben 0,16 I.E. Ornipressin/ml zu verwenden. Bei oberflächlichen Blutungen soll das synthetische Oligopeptid in einer Konzentration von 0,25 - 1 I.E./ml appliziert werden (143).

In beiden Kliniken wurde zunächst eine Mischung aus 5 I.E. Ornipressin und 10 ml physiologischer Kochsalzlösung verwandt. Während man in der NchK nach Bekanntwerden der ersten Ergebnisse im Mai 1983 auf den weiteren Einsatz des vasoaktiven Vasopressinanalogs vollkommen verzichtete, wurde in der ZMK die Konzentration der Vasokonstriktoralösung auf 0,25 I.E./ml halbiert. Über die Häufigkeit der seitdem aufgetretenen unerwünschten Wirkungen läßt sich nach einer so kurzen Zeitspanne noch keine Aussage machen.

#### 4.2.2.6 Unerwünschte Wirkungen

Bei der lokalen Anwendung des synthetischen Vasopressinanalogs Ornipressin als Vasokonstriktor wurden sowohl in der Klinik für Mund-, Kiefer-

und Gesichtschirurgie (ZMK) als auch in der Neurochirurgischen Klinik (NchK) der Universität Mainz mit 19 % bzw. 79 % des Gesamtkollektivs unerwünschte Wirkungen registriert. Es handelte sich vor allem um kardiovaskuläre Effekte, insbesondere um Blutdrucksteigerungen.

Literaturangaben zufolge sollen subkutane und submuköse Applikationen von Ornipressin und Felypressin mit wenig Komplikationen verbunden sein (23, 25, 50, 61, 69, 72, 77, 84, 91, 105, 117, 119, 135, 146, 150, 155). Allerdings gibt es auch Arbeiten, in denen von durchaus vergleichbaren Nebenwirkungsraten berichtet wird (32, 37, 75, 92, 104, 116).

Die systemische Wirksamkeit von Ornipressin wird zwar unterschiedlich angegeben, im Vergleich zu Adrenalin jedoch fast ausnahmslos günstiger beurteilt. Adrenalin soll deutlich höhere Steigerungen der Pulsfrequenz und Blutdruckanstiege verursachen. Starkes Herzklopfen mit Angstgefühl und postoperative Hyperämie gelegentlich verbunden mit Hämatombildung sollen bei Ornipressin-anwendung fehlen (30, 72, 77, 84, 107, 116, 123, 149, 150, 161, 165).

Das untersuchte Patientenkollektiv beider Kliniken zeigte im einzelnen folgende unerwünschte Wirkungen:

#### Blutdrucksteigerungen

Bei der Auswertung der Narkoseprotokolle wurden wegen der relativ ungenauen Meßmethode nach Riva-Rocci nur Erhöhungen  $> 10$  mmHg erfaßt, bei denen ein zeitlicher Zusammenhang zur Gabe des Vasokonstriktors zu erkennen war. Dabei konnten nach subkutaner bzw. submuköser Ornipressininfusion in beiden Kliniken vorwiegend Blutdruckanstiege geringeren Ausmaßes (bis einschließlich 30mmHg) beobachtet werden, gefolgt von Hypertensionen  $> 30 \leq 50$  mmHg bzw.  $> 50$ , teilweise bis zu 70mmHg.

Mehr als die Hälfte der in der ZMK erfaßten Nebenwirkungen betrafen Blutdruckanstiege  $\leq 20$  mmHg.

In wenigen Fällen war eine gleichzeitige Abnahme der Blutdruckamplitude ohne wesentliche Steigerung des systolischen Blutdrucks zu ermitteln.

Trotz der geringen Zahl der aus der NchK vorliegenden Protokolle kann ins-

gesamt gesehen doch festgestellt werden, daß Blutdruckerhöhungen in der NchK relativ häufiger auftraten als in der ZMK. Dies könnte mit dem höheren Durchschnittsalter der Patienten (50 gegenüber 25 Jahren) und den damit verbundenen Risikofaktoren, sowie den dort applizierten höheren Ornipressindosen in Zusammenhang stehen.

Auch die Art der Narkose - in der NchK kam fast ausschließlich die Neuroleptanalgesie zum Einsatz - und der Applikationsort werden als relevante Faktoren diskutiert (75).

Eine Beziehung zwischen Ausmaß der Blutdrucksteigerungen und applizierter Dosis konnte dagegen für beide Kliniken nicht nachgewiesen werden.

Dagegen ist ein Zusammenhang von Alter der Patienten und Höhe der Blutdrucksteigerung zu beobachten. Bei Blutdruckanstiegen bis einschließlich 30mmHg betrug das Durchschnittsalter 45 Jahre, bei Anstiegen  $> 30$   $\leq 50$ mmHg sowie  $> 50$ mmHg lag es bei 50 bzw. 56 Jahren.

Hier dürften wieder die bei höherem Alter häufigeren Vorerkrankungen eine Rolle spielen.

Nach Ansicht verschiedener Untersucher führen sowohl Infusionen als auch submuköse, subkutane oder intramuskuläre Infiltrationen von Felypressin und Ornipressin zu keinen auffälligen Veränderungen von Blutdruck und Herzfrequenz (23, 50, 61, 69, 72, 105, 122, 127, 133, 135, 144, 146, 150, 155, 165). Jedoch werden auch gegenteilige Angaben gemacht (1, 2, 5, 24, 25, 30, 32, 36, 37, 47, 64, 75, 77, 85, 91, 92, 102, 104, 110, 113, 116, 119, 123, 125, 136, 142, 160, 161, 162, 163). Einige Autoren ermittelten Nebenwirkungsraten, die den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit vergleichbar sind (1, 32, 36, 37, 75, 92, 116, 125).

Dosisabhängige Blutdruckerhöhungen während Infusionen und nach intravenösen Einzelinjektionen von synthetisierten Vasopressinen wurden ebenso beobachtet wie prompte Blutdruckanstiege, die sich auch bei höheren Dosierungen nicht wesentlich steigern ließen (5, 47, 64, 79, 102, 119, 162, 163).

Die lokale Infiltration führt u. U. zu qualitativ gleichen Effekten, jedoch läßt sich durch die Vielzahl der möglicherweise die Resorption beeinflussenden Faktoren keine lineare Beziehung feststellen (1, 136).

Auch in den Dokumentationsbögen beider Kliniken ist ein Zusammenhang zwischen applizierter Ornipressindosis und Ausprägung von Blutdruckanstiegen zu erkennen.

Es wird auch die Auffassung vertreten, daß nach subkutaner Infiltration Erhöhungen des diastolischen und des mittleren Blutdrucks zu erwarten sind, der systolische Blutdruck jedoch durch Ornipressin nicht signifikant verändert wird (149). Von anderen Autoren wird eine Abnahme der Blutdruckamplitude durch stärkeres Ansteigen des diastolischen als des systolischen Drucks beschrieben (25, 75, 77, 91, 102, 116, 123, 125, 144, 160, 161). Ebenso wurden signifikante Steigerungen lediglich des systolischen Blutdrucks festgestellt (113).

Die beobachteten Blutdruckanstiege werden überwiegend als nicht gravierend, teilweise sogar als erwünschter kreislaufstabilisierender Effekt beurteilt (25, 91, 116).

Gelegentlich waren Blutdrucksteigerungen auch von weiteren unerwünschten Wirkungen begleitet. An erster Stelle sind hier Veränderungen der Pulsfrequenz bis zur relativen Brady- und Tachykardie, aber auch Extrasystolien zu nennen. In zwei Fällen kam es nach initialem Anstieg zum Blutdruckabfall.

Auch in der Literatur wurde über das gleichzeitige Auftreten verschiedener unerwünschter Wirkungen berichtet. So geht aus einigen Arbeiten hervor, daß es nach Blutdruckerhöhungen zum reflektorischen Abfall der Herzfrequenz kam (2, 24, 30, 47, 123). Eine Patientin, deren Blutdruck ungefähr eine Minute nach Infiltration von Ornipressin von 90/60mmHg auf 150/100mmHg anstieg, zeigte bald darauf eine Bradykardie (161). Für Felypressin wird nach intravenöser Applikation von 2,5 Internationalen Einheiten (I.E.) ein Blutdruckanstieg von 120/70mmHg auf 170/110mmHg bei gleichzeitiger Senkung der Herzfrequenz von 65 auf 45 Schläge pro Minute beschrieben (79).

Zum Teil erhebliche, von Tachykardie begleitete Blutdruckerhöhungen wurden ebenfalls beobachtet (36, 110, 142).

#### Extrasystolien

Den Protokollen der ZMK und der NchK waren in seltenen Fällen ventrikuläre

und supraventrikuläre Extrasystolien zu entnehmen.

Insbesondere natürliche Vasopressine sollen, vor allem in höheren Konzentrationen, die Koronargefäße verengen (34, 48, 60, 63, 106, 115, 138, 171), was über eine mögliche Minderversorgung des Herzmuskels eine Arrhythmiegefährdung bewirken könnte. Tatsächlich sind in älteren Studien häufiger Rhythmusstörungen beschrieben (35, 62, 67, 130, 141, 169). Der neueren Literatur sind diese Angaben seltener zu entnehmen, oft ist auch die Beziehung zur Vasokonstriktorgabe umstritten (33, 76, 86, 91).

In einer Studie über Felypressin wurde darauf verwiesen, daß gleichzeitig vorhandene Hypoxie und Hyperkapnie bei der Entstehung von Extrasystolien eine wichtige Rolle spielen können (162). Ornipressin soll im Vergleich zu Felypressin die Myokarddurchblutung deutlich weniger beeinträchtigen (123). Nach Applikation von künstlichen Vasopressinen wurden nur in seltenen Fällen atrioventrikuläre und sinoaurikuläre Blockbildungen, Knotenrhythmen und Extrasystolien festgestellt (32, 161, 162, 163).

Bei einer 68jährigen Patientin traten etwa 10 Minuten nach Applikation des Vasokonstriktors Arrhythmien auf, die jedoch mit einer zweiten Injektion nicht mehr ausgelöst werden konnten (29). Ein anderer Autor beobachtete bald nach Injektion von Ornipressin bei vier von 333 Patienten Extrasystolien, die nach maximal 10 Minuten nicht mehr nachweisbar waren (23). In einer weiteren Untersuchung zeigten 5 von 57 Patienten zwischen 0 und 30 Minuten nach Felypressingabe ein auffälliges EKG, das sich nach längstens 48 Minuten wieder normalisiert hatte (1).

Bei der Herstellung eines Kausalzusammenhangs zwischen Vasopressingabe und Auftreten von Extrasystolien ist die das Herz sensibilisierende Wirkung bestimmter Inhalationsnarkotika und anderer gleichzeitig applizierter Medikamente zu berücksichtigen.

#### Relative Tachykardien

Patienten beider Kliniken zeigten bald nach Injektion der Vasokonstriktorlösung neben Blutdruckanstiegen auch eine Zunahme der Herzfrequenz um bis zu 30 Schlägen pro Minute. In einigen Fällen änderte sich der Puls in engem zeitlichem Zusammenhang mit dem Operationsbeginn, was auf eine mangelnde

Narkosetiefe schließen lassen könnte. Operationsstress könnte die in beiden Kliniken je dreimal beobachteten Tachykardien mit Frequenzanstiegen über 30 Schlägen pro Minute mitverursacht haben.

Es fällt auf, daß vorwiegend nach Eingriffen im Hals-Nasen-Ohren-Bereich (1, 36, 110), aber auch während neurochirurgischer Operationen (161) von einem überdurchschnittlich häufigen Auftreten relativer Tachykardien berichtet wird. Besonders während Manipulationen an wachen Patienten dürfte deren psychische Belastung nicht zu unterschätzen sein (93, 145).

### Relative Bradykardien

Relative Bradykardien, auch in Kombination mit Veränderungen des Blutdrucks, konnten nur bei wenigen Patienten beobachtet werden.

Ein Ansteigen des Blutdrucks erregt die Barorezeptoren im Carotissinus und Aortenbogen, über deren afferente Fasern eine Aktivierung des Parasympathikus mit Abnahme der Herzfrequenz und der Kontraktilität des Myokards erfolgt. Konsekutiv ist eine Verminderung des Herzminutenvolumens mit Absinken des Blutdrucks zu erwarten (47, 118, 119, 175).

Bei über 200 in dieser Studie registrierten, teilweise erheblichen Blutdrucksteigerungen wäre aus theoretischen Erwägungen somit eher mit einer größeren Anzahl von Bradykardien zu rechnen gewesen. Doch die Dilatation der Gefäße durch Abnahme des Vasomotorentonus im Rahmen des Baroreflexes wird durch exogene und endogene Vasopressine verhindert, die direkt auf die glatte Muskulatur wirken (60, 173).

Abnahme der Herzfrequenz als alleinige unerwünschte Wirkung wird in der Literatur ebenso beschrieben wie gemeinsames Auftreten mit Blutdrucksteigerungen (1, 2, 24, 29, 30, 41, 75, 100, 102, 104, 113, 119, 123, 125, 161).

### Blutdruckabfälle

Blutdruckabfälle über ein Drittel des systolischen Ausgangswerts stellten in beiden Kliniken die schwerwiegendsten Zwischenfälle unter Narkose mit Vasopressinanwendung dar. Dieses Phänomen wurde sowohl in der ZMK als auch in der NchK beobachtet. Einige dieser Fälle sind unter "Ergebnisse"

stichwortartig dargestellt.

Bei einem 50jährigen Patienten, der nach einem schweren Unfall mit Polytrauma in die ZMK eingeliefert wurde und dem nur die vergleichsweise geringe Dosis von 1 I.E. Ornipressin appliziert wurde, dürfte der präoperativ schlechte Allgemeinzustand mit instabilen Kreislaufverhältnissen bei der Entstehung des Blutdruckabfalls mit gleichzeitiger Bradykardie und später reversiblen Herzstillstand eine wesentliche Rolle gespielt haben.

Zwei Patientinnen der NchK zeigten einen typischen Schockzustand mit Anstieg der Herzfrequenz bis auf 128 bzw. 167/min, während bei den übrigen beobachteten Zwischenfällen die Pulsrate im wesentlichen unverändert blieb oder sich geringgradige Bradykardien entwickelten.

Es fällt auf, daß Blutdruckabfälle nicht so früh nach Vasopressingabe auftraten wie die häufig registrierten Blutdrucksteigerungen, sondern erst nach etwa 20 Minuten (26). Dies könnte vermuten lassen, daß es sich dabei zumindest teilweise um eine überschießende reflektorische Antwort auf einen vorausgegangenen, u. U. nur geringen Blutdruckanstieg handelte (47, 60). Auch ein vermindertes Herzminutenvolumen infolge Koronarkonstriktion könnte als Erklärung herangezogen werden (7, 34, 52, 57, 106, 115, 171).

Der während chirurgischer Eingriffe ohnehin erhöhte endogene Vasopressin Spiegel könnte hier ebenfalls von Bedeutung sein (174). Abhängig von der Narkosetiefe und den mit dem Eingriff verbundenen Schmerzen sind auch die Einflüsse unterschiedlicher endogener Katecholaminspiegel für die Auslösung kardiovaskulärer Sensationen zu berücksichtigen.

Sowohl für Felypressin als auch für Ornipressin sind Blutdruckabfälle, teilweise in Kombination mit Veränderungen der Herzfrequenz, beschrieben worden (1, 24, 32, 75, 102, 104, 110, 113, 161).

Bei 14 von 37 Patienten wurde ein Abfall des systolischen Blutdrucks bis zu 80mmHg registriert (116).

#### Postoperatives Erbrechen

Das in 0,4 % (4 von 1035) der Narkoseprotokolle der ZMK angegebene post-

operative Erbrechen kann zwar durch Ornipressin bedingt sein, läßt sich jedoch auch auf eine Vielzahl anderer Faktoren zurückführen und als Narkosefolge deuten.

Schwindelgefühl, passagere Übelkeit, Erbrechen, intestinale Krämpfe und gesteigerte Darmperistaltik wurden in 0,4 % bis 7,3 % als mögliche Nebenwirkungen von Vasopressinen angegeben (5, 17, 87, 88, 91, 97, 162). Auch von kolikartigen abdominellen Beschwerden, die sich jedoch trotz des Fortsetzens der Vasopressininfusion spontan besserten, wird berichtet (64).

#### Andere unerwünschte Wirkungen

Weitere unerwünschte Wirkungen waren den Anästhesiebögen beider Kliniken nicht zu entnehmen. Zahlreiche Autoren erwähnen das Auftreten einer Hautblässe unter Vasopressinanwendung, wobei die Angaben erheblich schwanken (25, 32, 72, 91, 160, 165, 176).

Vor allem nach intravenöser Anwendung natürlicher Vasopressine wurden Herzinfarkte beschrieben (11, 86, 96, 109, 154). Myokardschädigungen waren im Beobachtungszeitraum weder bei Patienten der ZMK noch der NchK festzustellen.

Da alle Patienten kontrolliert beatmet wurden, kann über die in der Literatur angeführte Atemdepression keine Aussage gemacht werden (56, 130, 165).

#### 4.2.2.7 Abhängigkeit der unerwünschten Nebenwirkungen von verschiedenen Parametern

##### Alter der Patienten

Die in beiden Kliniken nach Applikation von Ornipressin beobachtete Beziehung zwischen der Häufigkeit unerwünschter Wirkungen und dem Alter der Patienten läßt sich mit zunehmendem Vorkommen von Risikofaktoren bei älteren Patienten erklären. Dies müßte jedoch mit Hilfe einer Vergleichsgruppe verifiziert werden, die retrospektiv zu erstellen problematisch ist.

Gelegentlich wurden ältere Patienten von der Vasopressinanwendung ausgeschlossen (76, 119).

Da sich beim Vergleich von Adrenalin und synthetischen Vasopressinen Ornipressin hinsichtlich der systemischen Nebenwirkungen als günstiger erwiesen hatte, wurde andererseits der Indikationsbereich auch auf Patienten mit größerem Operationsrisiko wie hohes Alter, Hypertonie, etc. ausgedehnt (123).

### Geschlecht der Patienten

Ein Zusammenhang von Nebenwirkungsrate und Geschlecht der Patienten konnte nicht nachgewiesen werden. Hierzu liegen auch keine Literaturangaben vor.

### Art der Narkose

Gewisse Relationen zwischen dem Auftreten unerwünschter Wirkungen und der Art der Narkose lassen sich durchaus feststellen. So lag in der ZMK die Nebenwirkungsrate für Neuroleptanalgesien höher als bei Inhalationsnarkosen mit Ethran<sup>R</sup> bzw. Halothan. Dies kann zumindest teilweise dadurch erklärt werden, daß Neuroleptanalgesien vorwiegend bei Problempatienten und ausgedehnteren chirurgischen Eingriffen angewandt wurden, und daß in der ZMK während Neuroleptanalgesien durchschnittlich mehr Vasokonstriktoriösung injiziert wurde (5,3 gegenüber 1,9 I.E.).

In der NchK war eine auffallend höhere Nebenwirkungsrate (79 %) zu beobachten, wofür sich folgende Argumente anführen lassen:

#### 1. das höhere Durchschnittsalter der Patienten

Die Patienten der NchK waren im Mittel 50 Jahre alt, ihr Durchschnittsalter war also doppelt so hoch wie das der Patienten der ZMK (25 Jahre). Alle Patienten, die 60 Jahre und älter waren, zeigten nach Applikation des Vasokonstriktors unerwünschte Wirkungen.

#### 2. die relativ hohe Zahl der vorerkrankten Patienten

46 % der in der NchK behandelten Patienten (ZMK 15 %) waren mit kardiovaskulären und/oder respiratorischen Begleiterkrankungen vorbelastet und mußten somit einer höheren Risikogruppe zugeordnet werden.

### 3. die Gefäßversorgung am Applikationsort

Vor Hypophysektomien wurde Ornipressin in die Nasenscheidewand und den nasalen Teil des Mundvorhofs, d. h. in eine reich vaskularisierte Region injiziert. Es konnte dadurch, trotz der gefäßverengenden Wirkung des Medikaments, rasch ein nicht unerheblicher Anteil in den Kreislauf gelangen und unerwünschte systemische Wirkungen hervorrufen.

### 4. die verabreichte Ornipressindosis

Mit 5,8 I.E. Ornipressin wurde in der NchK gegenüber der ZMK durchschnittlich mehr als die dreifache, im ersten Jahr des Beobachtungszeitraumes sogar die sechsfache Dosis injiziert.

Unter Injektionsnarkosen (Diazepam-Fentanyl-Narkosen) läßt sich ebenfalls ein höherer Verbrauch von Ornipressin und eine höhere Rate an unerwünschten Wirkungen beobachten (75).

Eine Aktivierung des Sympathikus durch Injektionsnarkotika wird diskutiert (6, 46, 75). Bei Ketanest-Anästhesien, die in wenigen Fällen bei Kindern durchgeführt wurden, waren keine kardiovaskulären Nebenerscheinungen aufgefallen.

### Vasokonstriktormenge

Wie aus Abb. 15 hervorgeht, traten in beiden Kliniken nach Injektion höherer Ornipressindosen relativ häufig unerwünschte Wirkungen auf.

Für die Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie ließ sich mit einer Nebenwirkungsrate von 11 % bei Verabreichung von maximal 1,0 I.E. gegenüber 46 % bei Gaben von mehr als 5,0 I.E. des Vasokonstriktors eine deutliche Korrelation zwischen applizierter Menge und dem Auftreten kardiovaskulärer Störungen nachweisen.

Ein ähnlicher Zusammenhang scheint auch für die Neurochirurgische Klinik zu bestehen, wo wegen des häufigen Auftretens von Nebenwirkungen die verabreichten Mengen des Vasokonstriktors im Laufe der Zeit von durchschnittlich 11,3 I.E. auf 2,9 I.E. reduziert wurden. Bei diesem Operationsverfahren erfolgte die Infiltration in das Septum nasi und in die angrenzen-

den Bezirke des Vestibulum oris, so daß - wie oben bereits aufgeführt - wegen der starken Vaskularisation dieser Region unerwünschte Effekte auftreten können.

Als Hinweis auf die Abhängigkeit der Nebenwirkungsrate von der injizierten Vasopressindosis läßt sich auch die Tatsache interpretieren, daß bei Narkosen ohne kardiovaskuläre Nebenerscheinungen im Mittel deutlich niedrigere Dosen an Ornipressin verabreicht wurden als bei Narkosen, bei denen unerwünschte Wirkungen registriert wurden (ZMK: 2,1 I.E. gegenüber 2,7 I.E.; NchK: 4,8 I.E. gegenüber 6,0 I.E.).

Eine Beziehung zwischen Nebenwirkungsrate und der pro Kilogramm Körpergewicht applizierten Dosis ließ sich hingegen nicht nachweisen. Diese Beobachtung kann sicherlich teilweise durch das geringe Auftreten unerwünschter Wirkungen bei Operationen von Kindern (meist Lippen-Kiefer-Gaumenspalten) erklärt werden, bei denen relativ hohe Dosen pro Kilogramm Körpergewicht angewandt wurden (Abb. 16).

Das mit der Applikation höher konzentrierter Lösungen verbundene Risiko wird kontrovers diskutiert. Während ein Autor seine Versuche, an Stelle einer Verdünnung von 0,1 I.E./ml in physiologischer Kochsalzlösung eine Lösung von 0,2 I.E./ml einzusetzen, abbrach, nachdem er in drei Fällen erhebliche Nebenwirkungen feststellen mußte, konnte ein anderer Autor selbst bei hohen Dosen keine unerwünschten Wirkungen beobachten (142, 155).

In beiden Mainzer Kliniken wurde eine Lösung von 0,5 I.E./ml angewandt. Diese Konzentration ist höher, als in der Literatur empfohlen wird.

### Applikationsort

Der Vergleich verschiedener Applikationsorte zeigt bei Infiltrationen in den Lippen-Kiefer-Gaumenbereich die geringste Rate an unerwünschten Wirkungen. Die relativ große Zahl an Nebenwirkungen, die nach Infiltration in das Unterkiefervestibulum auftraten, dürfte wesentlich auf das hohe Durchschnittsalter der Patienten (54 gegenüber 11 Jahren) zurückzuführen sein.

In der NchK wurde der Vasokonstriktor in die Nasenscheidewand und in das Oberkiefervestibulum, d. h. in eine reich vaskularisierte Region infiltriert,

was einen wichtigen Grund für die überraschend hohe Zahl an Nebenwirkungen darstellen dürfte.

Bei Operationen im Hals-Nasen- und Ohrenbereich wurden ebenfalls in Abhängigkeit vom Applikationsort unterschiedliche Nebenwirkungsraten beobachtet (75).

In jedem Falle liegt es nahe anzunehmen, daß Ausmaß und Geschwindigkeit des systemischen Wirksamwerdens lokal applizierter Vasopressine für das mögliche Auftreten von Nebenwirkungen von entscheidender Bedeutung sind.

#### Art des chirurgischen Eingriffs

Zur Klärung der Frage, ob bestimmte Operationen mit einer höheren Zahl an unerwünschten Wirkungen belastet sind, dürfen die oben angesprochenen Punkte wie z. B. Alter der Patienten, Narkoseverfahren, verabreichte Ornipressindosis etc. nicht unbeachtet bleiben. Einige chirurgische Eingriffe wie z. B. die plastischen Operationen von LKG-Spalten oder kieferorthopädische Operationen werden vorwiegend bei jungen Patienten durchgeführt, während für präprothetische Eingriffe eher ältere Patienten in Frage kommen. Das Durchschnittsalter der letztgenannten Gruppe betrug 51 Jahre. Patienten, bei denen kardiovaskuläre Erscheinungen auftraten, waren im Mittel 61 Jahre alt. Darüber hinaus ist bei diesem Patientenkollektiv die applizierte Ornipressindosis vergleichsweise hoch.

Wie schon erwähnt, war bei Eingriffen am Nervus alveolaris inferior eine deutlich höhere Nebenwirkungsrate zu beobachten. Auch diese Patienten, waren im Mittel deutlich älter (55 Jahre), was jedoch ein derart häufiges Auftreten unerwünschter Wirkungen zunächst nicht erklären kann. Es handelt sich jedoch überwiegend um Patientinnen mit Trigeminusneuralgie, die mit trizyklischen Antidepressiva vorbehandelt waren. Ein Zusammenhang muß in Betracht gezogen werden.

#### Begleiterkrankungen

Die Auswertung der Narkoseprotokolle ergab für die Patienten beider Kliniken eine deutliche Abhängigkeit der Nebenwirkungsrate von bestehenden Begleiterkrankungen. So waren in der ZMK bei Patienten mit kardiovaskulären oder respiratorischen Begleiterkrankungen in fast der Hälfte der Fälle unerwünschte

Wirkungen festzustellen, die durch Ornipressin bedingt sein könnten. Patienten, die in ihrer Anamnese Vorerkrankungen aus beiden Gruppen angaben, waren einem noch höheren Risiko ausgesetzt. In der NchK traten sogar bei allen Patienten mit kardiovaskulären bzw. respiratorischen Begleiterkrankungen unerwünschte Wirkungen auf. Dies kann u. a. darauf zurückgeführt werden, daß operative Eingriffe bei Risikopatienten überwiegend unter modifizierten Neuroleptanalgesien vorgenommen wurden und diese mit einer höheren Komplikationsrate behaftet sind (75). Im Mittel wurde bei diesen Narkoseverfahren mit 5,3 I.E. bzw. 5,8 I.E. Ornipressin mehr Vasokonstriktor verbraucht als bei Inhalationsnarkosen. Dies entspricht den Angaben in der Literatur (75). Hinweise auf ein erhöhtes Risiko bei vorgeschädigten Patienten veranlaßten nur wenige Untersucher, Patienten wegen ihres Alters und bestehender Vorerkrankungen von der Vasopressinanwendung auszuschließen (76, 119). Aufgrund der gegenüber Adrenalin moderater ausgefallenen subjektiven und objektiven unerwünschten Wirkungen wurde sogar die Indikation auf Patienten mit größerem Narkoserisiko erweitert (123). Für Patienten mit Hyperthyreose scheint keine Kontraindikation zu bestehen.

Bei der Bewertung der Ergebnisse dieser retrospektiven Studie ist zu berücksichtigen, daß u. a. der Allgemeinzustand der Patienten, der präoperative und operative Streß sowie einige Medikamente unerwünschte Wirkungen in ihrer Quantität und Qualität beeinflussen können (158, 159). Hierbei dürften vor allem mangelnde Narkosetiefe und die Nachinjektion von kreislaufwirksamen Substanzen, wie beispielsweise Atropin, von Bedeutung sein.

Eine gesteigerte Ansprechbarkeit der Gefäße auf endogene Katecholamine nach Vasopressinanwendung wurde ebenfalls erörtert (8, 60, 75).

## 5. Klinische Bedeutung

Lokal angewandte Vasokonstringentien werden in Abhängigkeit vom Applikationsort in unterschiedlichem Ausmaß systemisch wirksam, wodurch neben der gewünschten Hämostase unerwünschte Phänomene auftreten können. Dies gilt auch für künstliche Vasopressine, bei denen es gelungen ist, durch gezielte synthetische Veränderungen des Moleküls bestimmte Wirkungen (z. B. den antidiuretischen Effekt) abzuschwächen.

Beginn und Intensität systemischer Wirkungen sind von verschiedenen Parametern abhängig. Hier sind vor allem die verabreichte Dosis des Medikaments, die Konzentration des Wirkstoffs am Applikationsort und die lokale Gefäßversorgung zu nennen. Während einerseits bei hoch konzentrierten Lösungen Häufigkeit und Intensität unerwünschter systemischer Wirkungen zunehmen, bedingen andererseits starke Verdünnungen eine verzögerte Resorption und damit eine Verlängerung der Zeitspanne bis zur vollen Wirkungsentfaltung wie auch eine für operative Eingriffe zu große Deformierung anatomischer Strukturen (75).

Ornipressin ist kompatibel mit den gebräuchlichen Inhalationsnarkotika. Bei bestimmten Injektionsnarkosen muß nach Anwendung des Vasokonstriktors mit einer höheren Komplikationsrate gerechnet werden.

In der Literatur wird überwiegend eine Konzentration von 0,1 bis 0,2 I.E. Ornipressin pro ml Trägerlösung empfohlen (23, 29, 37, 50, 61, 69, 72, 77, 90, 91, 92, 98, 104, 105, 113, 116, 117, 119, 123, 133, 135, 142, 146, 150, 160, 161, 165). Somit muß die in beiden Kliniken angewandte Lösung (0,5 I.E./ml physiologische Kochsalzlösung) als zu wenig verdünnt erachtet werden.

Um trotz niedriger Dosierung einen guten hämostatischen Effekt zu erzielen, muß die Latenzzeit des Präparates berücksichtigt werden.

Konkrete Aussagen hinsichtlich einer Maximaldosis sind anhand der vorliegenden Ergebnisse nicht möglich. Die in beiden Kliniken nach Anwendung von mehr als 5 I.E. Ornipressin aufgetretenen Raten an unerwünschten Wirkungen (etwa 35 % bzw. 90 %) lassen diese Dosis bereits als relativ hoch erscheinen. Jedoch zeigen vor allem Risikopatienten schon bei niedrigeren Dosen schwerwiegende Nebenwirkungen. Es ist daher ratsam, in Abhängigkeit von Vorer-

krankungen und Allgemeinzustand, unterschiedliche Gesamtdosen vorzusehen. Im Rahmen einer prospektiven Studie ist zu überprüfen, ob Maximaldosen von 5 I.E. bei Gesunden bzw. 2 I.E. bei Risikopatienten genügend Sicherheit bieten. In zahlreichen Publikationen wird ein durchschnittlicher Ornipressinverbrauch unter 5 I.E. angegeben (5, 25, 32, 61, 72, 75, 77, 84, 91, 133, 135, 161). Für Risikopatienten wird in Einzelfällen eine Maximaldosis von 2 I.E. empfohlen (5, 75, 113, 143).

Bezogen auf das Körpergewicht werden 0,2 I.E. und 0,5 I.E. pro Kilogramm als Höchstdosis vorgeschlagen (23, 105). Insbesondere der zweite Wert scheint zu hoch gegriffen. Bei einem Patienten mit einem Körpergewicht von 70 kg dürften demnach 35 I.E. injiziert werden.

In Übereinstimmung mit der Literatur kann als Empfehlung für den Anästhesisten und Operateur festgehalten werden:

- Ornipressin eignet sich vor allem zur Vasokonstriktion bei Inhalationsanästhesien. Bei Anwendung von bestimmten Injektionsnarkotika muß mit einer höheren Nebenwirkungsrate gerechnet werden
- die Konzentration des Vasokonstriktors sollte etwa 0,1 bis 0,2 I.E. Ornipressin/ml Injektionslösung betragen
- die Gesamtdosis sollte bei Gesunden, außer bei zwingender Indikation, 5 I.E. nicht übersteigen und bei Risikopatienten und Graviden maximal 2 I.E. Ornipressin betragen
- durch Beachten einer ausreichenden Latenzzeit von 10 bis 20 Minuten ist die Gesamtdosis an Vasokonstriktor möglichst gering zu halten
- bei kardial und respiratorisch vorgeschädigten Patienten ist eine strenge Indikationsstellung zu beachten
- besondere Vorsicht ist bei der Injektion in reich vaskularisiertes Gewebe angebracht
- die Dauermedikation (z. B. trizyklische Antidepressiva etc.) ist zu berücksichtigen.

## 6. Zusammenfassung

### Ziel der Studie

Durch einige schwere Zwischenfälle unter Vasopressinanwendung veranlaßt, sollte in der vorliegenden Untersuchung festgestellt werden, ob und in welchem Umfang nach lokaler Anwendung von Ornipressin unerwünschte Wirkungen auftreten. Auch waren Art und Ausprägung möglicher Nebenwirkungen von Interesse. Außerdem sollte der Frage nachgegangen werden, ob sich bestimmte Risikogruppen definieren lassen, bei denen die Gabe synthetischer Vasopressine mit besonderer Vorsicht gehandhabt werden muß. Darüber hinaus waren die mögliche Bedeutung der Konzentration der Vasokonstriktorklösung, der applizierten Dosis, des Injektionsortes und der Narkoseart zu untersuchen.

### Methodik

Es wurden Anästhesieverläufe von 1035 kieferchirurgischen Eingriffen und 48 transspheoidalen Hypophysektomien ausgewertet, bei denen man eine Verdünnung von 0,5 I.E. Ornipressin pro ml Injektionslösung einsetzte. Folgende Daten wurden berücksichtigt:

- Alter, Geschlecht, Körpergewicht und Begleiterkrankungen der Patienten
- Narkoseverfahren
- Ornipressindosis und Applikationsort
- Unerwünschte Wirkungen und Zeitpunkt ihres Auftretens
- Zeitlicher Zusammenhang von Ornipressinapplikation, Operationsbeginn und Gabe anderer kreislaufwirksamer Medikamente.

### Eigene Ergebnisse

Unabhängig vom Operationsverfahren wurden in der ZMK pro Patient durchschnittlich 1,9 I.E. (zwischen 0,25 und 8,5 I.E.) und in der NchK 5,8 I.E. (1,0 - 25 I.E.) verabreicht.

Als unerwünschte Wirkungen, die mit der Applikation des gefäßverengenden Mittels in Beziehung stehen könnten, zeigten sich vor allem Blutdruckanstiege, seltener Extrasystolien, relative Brady- und Tachykardien, Blutdruckabfälle und postoperatives Erbrechen.

Als schwerwiegendste Nebenwirkung sind plötzliche Blutdruckabfälle zu bewerten, in deren Verlauf der Blutdruck vorübergehend peripher nicht mehr meßbar war. Bei einem Patienten trat ein Herzstillstand auf.

Mit zunehmendem Alter der Patienten sowie bei bestehenden kardiovaskulären und respiratorischen Begleiterkrankungen wurde ein gegenüber dem Gesamtkollektiv deutlich erhöhtes Risiko beobachtet.

Die erhöhte Nebenwirkungsrate bei modifizierten Neuroleptanalgesien dürfte u. a. durch das höhere Durchschnittsalter der mit diesem Narkoseverfahren operierten Patienten und das somit gehäufte Auftreten von Risikofaktoren in dieser Gruppe bedingt sein. Eine medikamentöse Aktivierung des Sympathikus durch die während einer Neuroleptanalgesie eingesetzten Wirkstoffe wird ebenfalls diskutiert. Auch könnte der größere Vasokonstriktorverbrauch eine Rolle spielen.

Mögliche Arzneimittelinteraktionen durch Dauermedikation, wie z. B. trizyklische Antidepressiva, sind zu beachten.

Abschließend kann festgestellt werden, daß Ornipressin, trotz der nicht unerheblichen unerwünschten systemischen Wirkungen, geeignet erscheint, Adrenalin als Vasokonstriktor bei Anwendung bestimmter, das Herz sensibilisierender Inhalationsnarkotika zu ersetzen. Dies gilt auch für Patienten, bei denen Katecholamine kontraindiziert sind. Jedoch sollte die Verwendung von synthetischen Vasopressinen bei älteren, kardiovaskulär und respiratorisch vorgeschädigten Patienten mit enger Indikationsstellung erfolgen.

## 7. Literaturverzeichnis

1. ACKERMANN, U., FOITZIK H., HÖLTJE, W., LAWIN, P.:  
Vergleichende Untersuchungen mit Adrenalin- und Octapressinzusatz zum Lokalanästheticum während Halothannarkosen bei operativen Eingriffen im HNO-Bereich.  
Z. Prakt. Anaesth. Wiederbel. 4, 120 - 131 (1969)
2. ADENDORFF, D. J., DAVIES, D.:  
A comparison of ornipressin and adrenalin for local vasoconstriction.  
S. Afr. Med. J. 51, 131 - 132 ( 1977)
3. AELLIG, W. H., LAURENCE, D. R., O'NEIL, R., VERRILL, P. J.:  
Cardiac effects of adrenaline and felypressin as vasoconstrictors in local anaesthesia for oral surgery under diazepam sedation.  
Br. J. Anaesth. 42, 174 - 175 (1970)
4. AKERMAN, B.:  
On felypressin (Octapressin<sup>(R)</sup>) as an adjunct to lidocaine and prilocaine - an experimental study in animals.  
Acta Pharmacol. Toxicol. 24, 377 - 388 (1966)
5. ALSWEILER, W., OPDERBECKE, H. W.:  
Erste klinische Erfahrungen in der Schocktherapie mit Ornithin-8-Vasopressin (POR-8).  
Z. Prakt. Anaesth. Wiederbel. 5, 91 - 103 (1970)
6. BALOGH, D., HAMMERLE, A. F., HÖRTNAGL, H., BRÜCKE, Th., STADLER-WOLFFERSGRÜN, R.:  
Plasma-Katecholamine bei Halothan-N<sub>2</sub>O-Anaesthesie und Neuroleptanalgesie.  
Anaesthesist 28, 517 - 522 (1979)
7. BARR, J. W., LAKIN, R. C., RÖSCH, J.:  
Similarity of arterial and intravenous vasopressin on portal and systemic hemodynamics.  
Gastroenterology 69, 13 - 19 (1975)

8. BARTELSTONE, H. J., NASMYTH, P. A.:

Vasopressin potentiation of catecholamine actions in dog, rat, cat, and rat aortic strip.

Am. J. Physiol. 208, 754 - 762 (1965)

9. BECKER, R.:

Die Nachblutung nach zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen in der Mundhöhle.

Dtsch. Zahnärztl. Z. 29, 655 - 659 (1974)

10. BELL, W. B.:

The pituitary body.

Br. Med. J. II, 1609 - 1613 (1909)

11. BELLER, B. M., TREVINO, A., URBAN, E.:

Pitressin-induced myocardial injury and depression in a young woman.

Am. J. Med. 51, 675 - 679 (1971)

12. BERDE, B., CERLETTI, A.:

Über die antidiuretische Wirkung von synthetischem Lysin-Vasopressin.

Helv. Physiol. Acta 19, 135 - 150 (1961)

13. BERDE, B., WEIDMANN, H., CERLETTI, A.:

Über Phenylalanin<sup>2</sup>-Lysin-Vasopressin.

Helv. Physiol. Acta 19, 285 - 302 (1961)

14. BERDE, B., BOISSONNAS, R. A., HUGUENIN, R. L., STÜRMER, E.:

Vasopressin analogues with selective pressor activity.

Experientia 20, 42 - 43 (1964a)

15. BERDE, B., CERLETTI, A.:

Medizinische und biologische Aspekte von pharmakologischen Arbeiten mit synthetischen Peptiden von neurohypophysärem Typus.

Klin. Wochenschr. 42, 1159 - 1165 (1964)

16. BERDE, B., SCHALCH, W. R., DOEPFNER, W.:

Über die lokalvasoconstrictorische Wirkung von Octapressin, Adrenalin und Hypertensin.

Helv. Physiol. Acta 22, 110 - 119 (1964b)

17. BERLING, C.:  
Octapressin as a vasoconstrictor in dental plexus anesthesia.  
Odontologisk Revy 17, 369 - 385 (1966)
18. BLOMQUIST, K., HULTIN, M.:  
Clinical trial of felypressin (octapressin) as an additive to prilocaine (citanest) in dentistry.  
Dent. Mag. 87, 305 - 309 (1970)
19. BOAKES, A. J., LAURENCE, D. R., LOVEL, K. W., O'NEIL, R., VERRILL, P. J.:  
Adverse reactions to local anaesthetic / vasoconstrictor preparations.  
Br. Dent. J. 133, 137 - 140 (1972)
20. BOISSONNAS, R. A., HUGUENIN, R. L.:  
Synthèse de la lys<sup>8</sup>-oxytocine (lysine-vasotocine) et nouvelle synthèse de la lysine-vasopressine.  
Helv. Chim. Acta 43, 182 - 190 (1960)
21. BOISSONNAS, R. A., GUTTMANN, St.:  
Synthèse d'analogues de l'oxytocine et de la lysine-vasopressine contenant de la phénylalanine ou de la tyrosine en positions 2 et 3.  
Helv. Chim. Acta 43, 190 - 200 (1960)
22. BOLLOBAS, B.:  
Oto-rhino-laryngologische Erfahrungen mit Octapressin.  
Wien. Med. Wochenschr. 113, 277 - 280 (1963)
23. BRUCK, H. G.:  
Erfahrungsbericht über die klinische Anwendung von POR-8 in der plastischen und Wiederherstellungschirurgie.  
Wien. Med. Wochenschr. 121, 691 - 692 (1971)
24. BUHROW, J. A., BASTRON, R. D.:  
A comparative study of vasoconstrictors and determination of their safe dose and halothane anesthesia.  
J. Oral. Surg. 39, 934 - 937 (1981)

25. BURGHARDT, E., ALBEGGER, F.:  
Zur Infiltrationstechnik der diagnostischen Konisation.  
Geburtshilfe Frauenheilkd. 29, 2 - 8 (1969)
26. CARTHEUSER, C. F., KOMAREK, J.:  
Effects of vasopressin on the circulation, myocardial dynamics, and left  
ventricular oxygen consumption in the anaesthetized dog.  
Basic Res. Cardiol. 75, 668 - 682 (1980)
27. CERLETTI, A., WEBER, H., WEIDMANN, H.:  
Zur Wirkung von Phenylalanin<sup>2</sup>-Lysin-Vasopressin (Octapressin) auf den  
arteriellen und venösen Anteil eines peripheren Gefäßgebietes.  
Helv. Physiol. Acta 21, 394 - 401 (1963)
28. CLARK, G. A.:  
A comparison of the effects of adrenaline and pituitrin on the portal circu-  
lation.  
J. Physiol. 66, 274 - 280 (1928)
29. CLODIUS, L., SMAHEL, J.:  
POR-8, a new vasoconstrictor substitute for adrenaline in plastic surgery.  
Br. J. Plast. Surg. 23, 73 - 76 (1970)
30. COLEMAN, A. J., BAKER, L. W.:  
Some cardiovascular effects of ornithine-8-vasopressin: A new surgical  
vasoconstrictor agent.  
Br. J. Anaesth. 45, 511 - 514 (1973)
31. COLLINS, E. N., ROOT, J. C.:  
Elimination of confusing gas shadows during cholecystography by the use  
of pitressin.  
J.A.M.A. 107, 32 (1936)
32. COLLINS, I. S.:  
Multi-centric clinical trial of a vasoconstrictor-ornithine vasopressin (POR-8  
Sandoz).  
N. Z. Med. J. 76, 77 - 81 (1972)

33. CONN, H.O., RAMSBY, G. R., STORER, E. H.:  
Selective intraarterial vasopressin in the treatment of upper gastrointestinal hemorrhage.  
Gastroenterology 63, 634 - 645 (1972)
34. CORLISS, R. J., McKENNA, D. H., SIALER, S., O'BRIEN, G.S., ROWE, G.G.:  
Systemic and coronary hemodynamic effects of vasopressin.  
Am. J. Med. Sci. 256, 293 - 299 (1968)
35. DEARING, W. H., BARNES, A. R., ESSEX, H. E.:  
Experiments with calculated therapeutic and toxic doses of digitalis.  
Am. Heart J. 27, 96 - 107 (1944)
36. DE GRENUS, E.:  
Die Kreislaufstabilisierung bei der Tonsillektomie in Lokalanästhesie.  
Pract.Oto-rhino-laryng. 25, 145 - 163 (1963)
37. DIEMATH, H. E.:  
Vasokonstriktorisches Peptid als Zusatz für die Lokalanästhesie.  
Aerztl. Praxis 20, 1200 - 1202 (1968)
38. DILLON, T.F., MARBURY, B.E., BONSNES, R.W., DOUGLAS, R.G., DU  
VIGNEAUD, V.:  
Vasopressin as a hemostatic in gynecologic surgery.  
A preliminary report.  
Obstet.Gynec. 11, 363 - 371 (1958)
39. DONATH, F., TANNE; B.:  
Über die Resorption aus der Subkutis, zugleich ein Beitrag zum Studium  
der Gewebefunktion.  
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 119, 222 - 239 (1926)
40. DUDZIAK, R.:  
Lehrbuch der Anästhesiologie.  
F. K. Schattauer Verlag Stuttgart - New York (1980)
41. DUNER, H., KÄVAMEES, A., MALMSTRÖM, G., PERNOW, B.:  
Effect of ornithine-8-vasopressin on hemodynamics and diuresis in man.  
Acta Chir. Scand. 137, 201 - 207 (1971)

42. DU VIGNEAUD, V., RESSLER, C., SWAN, J. M., ROBERTS, C. W., KATSOY-ANNIS, P. G., GORDON, S.:  
The synthesis of an octapeptide amide with the hormonal activity of oxytocin.  
J. Am. Chem. Soc. 75, 4879 - 4880 (1953)
43. DU VIGNEAUD, V., RESSLER, C., SWAN, J.M., ROBERTS, C. W., KATSOY-ANNIS, P. G.:  
The synthesis of oxytocin.  
J. Am. Chem. Soc. 76, 3115 - 3120 (1954)
44. DU VIGNEAUD, V., BARTLETT, M. F., JÖHL, A.:  
The synthesis of lysine-vasopressin.  
J. Am. Chem. Soc. 79, 5572- 5575 (1957)
45. EDMUNDS, R., WEST, J. P.:  
A study of the effect of vasopressin on portal and systemic blood pressure.  
Surg. Gynecol. Obstet. 114, 458 - 462 (1962)
46. EHEHALT, V., RUPP, D.:  
Adrenerge Kreislaufreaktionen bei Neuroleptanalgesien.  
Anaesthetist 31, 77 - 81 (1982)
47. EINSTEIN, R., ANGUS, J. A., COBBIN, L. B., GOODMAN, A. H.:  
Cardio-vascular effects of ornithine<sup>8</sup>-vasopressin ("POR-8").  
Med. J. Aust. 58, 798 - 800 (1971)
48. ESSEX, H. E., WEGRIA, R. G. E., HERRICK, J. F., MANN, F. C.:  
The effect of certain drugs on the coronary blood flow of the trained dog.  
Am. Heart J. 19, 554 - 565 (1940)
49. EVERS, H.:  
Zur Problematik der gefäßkontrahierenden Zusätze bei der örtlichen Betäubung.  
Therapiewoche 47, 1586 - 1589 (1966)
50. FANKHAUSER, B.:  
Lokale Blutstillung mit POR-8 (Sandoz) bei gynäkologischen und geburts-  
hilflichen Operationen.  
Gynaecologia 166, 272 - 278 (1968)

51. FOGES, A., HOFSTÄTTER, R.:  
Über Pituitrinwirkung bei Post Partum-Blutungen.  
Zentralbl. Gynaekol. 34, 1500 - 1504 (1910)
52. v. FRANKL-HOCHWART, L., FRÖHLICH, A.:  
Zur Kenntnis der Wirkung des Hypophysins (Pituitrins, Parke, Davis & Co.)  
auf das sympathische und autonome Nervensystem.  
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 63, 347 - 356 (1910)
53. FREY, R., KUSCHINSKY, G.:  
Nebenwirkungen des Adrenalinzusatzes in Lokalanästhetika.  
Dtsch. Med. Wochenschr. 87, 461 (1962)
54. FRIES, H.:  
Klinische und poliklinische Erfahrungen mit Pituitrin als wehenanregendem  
und wehenverstärkendem Mittel.  
MMW 58, 2438- 2441 (1911)
55. FRÖHLICH, A., LOEWI, O.:  
Über eine Steigerung der Adrenalinempfindlichkeit durch Cocain.  
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 62, 159 - 169 (1910)
56. FÜHNER, H.:  
Das Pituitrin und seine wirksamen Bestandteile.  
MMW 59, 852 - 853 (1912)
57. GASKILL, H. V., SIRINEK, K. R., LEVINE, B. A.:  
Hemodynamic effects of vasopressin.  
Arch. Surg. 118, 434 - 437 (1983)
58. GEMBAROWICZ, R. M., KELLY, J. J., O'DONNELL, T. F., MILLAN, V. A.,  
DETERLING, R. A., CALLOW, A. D.:  
Management of variceal hemorrhage.  
Arch. Surg. 115, 1160 - 1164 (1980)
59. GOLDMAN, V., ASTROM, A., EVERS, H.:  
A study of the interaction between a tricyclic antidepressant and some  
local anaesthetic solutions containing vasoconstrictors.

Third Asian and Australian Congress of Anesthesiology  
Butterworth, Sydney, Australia (1970)

60. GOODMAN GILMAN, A., GOODMAN, L. S., GILMAN, A.:  
Goodman and Gilman's  
The pharmacological basis of therapeutics.  
6. Ed., Macmillan Publishing Co., Inc., New York (1980)
61. GRASSER, H., GRÖTSCH, D.:  
POR-8, ein neuer Vasokonstriktor für zahnärztliche und kieferchirurgische Zwecke.  
Dtsch. Zahnärztl. Z. 24, 850 - 851 (1969)
62. GRAYBIEL, A., GLENDY, R. E.:  
Circulatory effects following the intravenous administration of pitressin in normal persons and in patients with hypertension and angina pectoris.  
Am. Heart J. 19, 481 - 489 (1940)
63. GRUBER, C. M., KOUNTZ, W. B.:  
Some observations on the effect of pitressin upon the cardiovascular system.  
J. Pharmacol. Exp. Ther. 39, 435 - 447 (1930)
64. GUHL, U.:  
Die antidiuretische und pressorische Wirksamkeit von Arginin<sup>8</sup>-Vasopressin, Lysin-Vasopressin und Phenylalanin<sup>2</sup>-Lysin<sup>8</sup>-Vasopressin beim Menschen.  
Schweiz. Med. Wochenschr. 91, 798 - 804 (1961)
65. HALL, K. D., NORRIS, F. H.:  
Fluothane sensitization of dog heart to action of epinephrine.  
Anesthesiology 19, 631 - 641 (1958)
66. HARMER, L.:  
Ueber die Wirkung des Nebennierenextraktes auf die Schleimhaut der Nase und des Kehlkopfes.  
Wien. Klin. Wochenschr. 14, 458 - 462 (1901)
67. HECHT, A. F., NADEL, V.:  
Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung von Hypophysenextrakten

mit Hilfe der Elektrokardiographie.

Wien. Klin. Wochenschr. 26, 1927 - 1930 (1913)

68. HERDEN, H. N., LAWIN, P.:  
Anästhesie-Fibel.  
Thieme Verlag Stuttgart (1973)
69. HERFERT, O.:  
Klinische Versuche mit POR-8 (Sandoz), einem neuen synthetischen Vaso-  
konstriktor von neurohypophysärem Typus als Zusatz zu lokalanästhetischen  
Lösungen.  
Dtsch. Zahn-Mund- und Kieferheilk. 53, 202 - 211 (1969)
70. HERSHEY, S. G., MAZZIA, V. D. B., ALTURA, B. M., GYURE, L.:  
Effects of vasopressors on the microcirculation and on survival in hemorrha-  
gic shock.  
Anesthesiology 26, 179 - 189 (1965)
71. HERSHEY, S. G., ALTURA, B. M.:  
Behandlung des Schocks durch Beeinflussung der peripheren Zirkulation  
mit vasoaktiven Wirkstoffen: eine mikrozirkulatorische Basis für die Therapie.  
I. Allgemeine Betrachtungen, II. Tierexperimentelle Befunde.  
Schweiz. Med. Wochenschr. 96, 1467 - 1471 und 1516 - 1522 (1966)
72. HIBLER, H.:  
Lokalanästhesie und Vasoconstrictor.  
H.N.O. 16, 343 - 346 (1968)
73. HILD, W., ZETLER, G.:  
Über das Vorkommen der Hypophysenhinterlappenhormone im Zwischenhirn.  
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 213, 139 - 153 (1951)
74. HILD, W., ZETLER, G.:  
Über die Funktion des Neurosekrets im Zwischenhirn-Neurohypophysen-  
system als Trägersubstanz für Vasopressin, Adiuretin und Oxytocin.  
Z. Ges. Exp. Med. 120, 236 - 243 (1953)

75. HIRLINGER, W. K., DELL, U., PIRSIG, W., SIGG, O.:

POR-8 (Ornipressin). Lokaler vasokonstriktorischer Effekt und hämodynamische Auswirkungen bei Eingriffen in der Hals-Nasen-Ohrenklinik.  
Anaesthesist 33, 149 - 153 (1984)

76. HOCHULI, E.:

Klinische Erfahrungen mit der lokalen Anwendung von Octapressin in der Gynäkologie und in der Geburtshilfe.  
Schweiz. Med. Wochenschr. 92, 654 - 656 (1962)

77. HONKONEN, K.:

Haemostatic effect of ornithin-8-vasopressin (POR - 8) in neurosurgical operations.  
Anaesthesist 23, 291 - 294 (1974)

78. HORCAJO, M.:

Über den Wert der Anwendung eines vasokonstriktorisches Peptids als Zusatzuntersuchung der Kolposkopie.  
Geburtshilfe Frauenheilk. 36, 388 - 392 (1976)

79. HÜGIN, W.:

Die Verträglichkeit von Octapressin<sup>(R)</sup> mit verschiedenen Narkosen.  
Anaesthesist 11, 185 - 187 (1962)

80. HUGUENIN, R. L., BOISSONNAS, R. A.:

Synthèse de l'Orn<sup>8</sup>-vasopressine et de l'Orn<sup>8</sup>-oxytocine.  
Helv. Chim. Acta 46, 1669 - 1676 (1963)

81. JAEGER, F.:

Hypophysenextrakt als Wehenmittel.  
MMW 59, 297 - 300 (1912)

82. JOHNSON, W. C., WINDRICH, W. C.:

Efficacy of selective splanchnic arteriography and vasopressin perfusion in diagnosis and treatment of gastrointestinal hemorrhage.  
Am. J. Surg. 131, 481 - 489 (1976)

83. KAMM, O., ALDRICH, T. B., GROTHE, I. W., ROWE, L. W.; BUGBEE, E. P.:  
The active principles of the posterior lobe of the pituitary gland.  
J. Am. Chem. Soc. 50, 573 - 601 (1928)
84. KAMP, R.:  
Vergleichende Untersuchungen über die blutstillende Wirkung von POR-8  
und Adrenalin-Noradrenalin.  
Laryngol. Rhinol. Otol. 53, 570 - 576 (1974)
85. KATZ, R. L.:  
Epinephrine and PLV-2: Cardiac rhythm and local vasoconstrictor effects.  
Anesthesiology 26, 619 - 623 (1965)
86. KELLY, K. J., STANG, J. M., MEKHJIAN, H. S.:  
Vasopressin provocation of ventricular dysrhythmia.  
Ann. Intern. Med. 92, 205 - 206 (1980)
87. KENNING, J. C., LOFSTROM, J. E.:  
The elimination of intestinal gas shadows in roentgenography; preliminary  
report on 1000 cases.  
Am. J. Roentgenol. 37, 28 - 32 (1937)
88. KIRKLIN, B. R., SEEDORF, E. E.:  
A clinical study of the reactions following employment of pitressin in chole-  
cystography.  
Am. J. Roentgenol. 42, 811 - 819 (1939)
89. KLINGENSTRÖM, P., NYLEN, B., WESTERMARK, L.:  
A clinical comparison between adrenaline and octapressin as vasoconstrictors  
in local anaesthesia.  
Acta Anaesthesiol. Scand. 11, 35- 42 (1967a)
90. KLINGENSTRÖM, P., NYLEN, B., WESTERMARK, L.:  
Experimental and clinical investigations of the local vasoconstrictive effect  
to two new derivatives of pituitary posterior lobe hormones.  
Plast. Reconstr. Surg. 39, 503 - 511 (1967b)

91. KÖLE, H., HOLDZIEWICZ, E.:

Ein neuer Vasokonstriktor und seine Anwendung in der zahnärztlichen und Kiefer-Gesichtschirurgie.

Zahnaerztl. Praxis 20, 205 - 208 (1969)

92. KOLLAR, W. A. F.:

Ein neuer vasokonstriktorischer Zusatz für die Lokalanästhesie (POR-8).

Unfallheilk. 111, 225 - 228 (1972/3)

93. LASSNER, J.:

Zwischenfälle bei der Schmerzbetäubung in der zahnärztlichen Praxis.

Anaesthesist 10, 289 - 294 (1961)

94. LEHNERT, S.:

Neuere Aspekte zur Lokalanästhesie.

in: KETTERL, W.: Deutscher Zahnärztekalendar 37, 1 - 12 (1978)

95. LESCHKE, E.:

Die Wirkung des Hypophysenextraktes, insbesondere eines aus dem Hypophysenhinterlappen isolierten Polypeptides, auf die Harnabsonderung.

Biochem. Z. 96, 50 - 72 (1919)

96. LESSER, M., EASON, G. A.:

Cardiac arrest under anaesthesia during induction of labour with "Pitocin" drip.

Br. Med. J. 10, 79 - 80 (1954)

97. LIGHT, G. A., RATTENBORG, C., HOLADAY, D. A.:

Preliminary studies of phelypressin.

Anesth. Analg. 44, 280 - 287 (1965)

98. LINDORF, H.:

Hämostase und reaktive Hyperämie bei POR-8- und Adrenalininfiltration.

Fortschr. Kiefer Gesichtschir. 21, 95- 97 (1976)

99. LIVERMORE, A. H., DU VIGNEAUD, V.:

Preparation of high potency oxytocic material by the use of counter-current distribution.

J. Biol. Chem. 180, 365 - 373 (1949)

100. LONGO, L. D., MORRIS, J. A., SMITH, R. W., BECK, R., ASSALI, N. S.:  
Hemodynamic and renal effects of octapressin.  
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 115, 766 - 770 (1964)
101. MACHTENS, E.:  
Die Nachblutung.  
in: HARDT, E.: Deutscher Zahnärztekalendar 33, 23 - 34 (1974)
102. MAGGIO, G.:  
The use of octapressin<sup>(R)</sup> during halothane-anaesthesia.  
Congr. Mund. Anaesthesiol. III, 95 - 107 (1964)
103. MALLORY, A., SCHAEFER, J. W., COHEN, J. R., HOLT, St. A., NORTON, L. W.:  
Selective intra-arterial vasopressin infusion for upper gastrointestinal tract hemorrhage.  
Arch. Surg. 115, 30 - 32 (1980)
104. MARTI, H. R.:  
Klinische Prüfung eines neuen Vasokonstriktors (POR-8) als Zusatz zur LA bei Eingriffen im ORL-Bereich.  
Pract.Oto-rhino-laryng. 30, 370 - 376 (1968)
105. MATTHES, H., ANDREE, G., NEUMANN, R.:  
Klinische Beobachtungen bei der Anwendung eines neuen Vasokonstriktors: Ornithin<sup>8</sup>-Vasopressin (POR-8).  
Z. Prakt. Anaesth. Wiederbel. 4, 132 - 139 (1969)
106. MAXWELL, G. M.:  
The cardiovascular effects of octapressin.  
Arch. Int. Pharmacodyn 158, 17 - 23 (1965)
107. MC CAFFREY, J. H.:  
Ornithine vasopressin (POR-8) as a cutaneous vasoconstrictor.  
Aust. N.Z. J. Surg. 40, 198 - 199 (1970)
108. MELLOR, J. A., CHANDLER, G. N., CHAPMAN, A. H., IRVING, H. C.:  
Massive gastrointestinal bleeding in Crohn's disease: successful control

by intra-arterial vasopressin infusion.  
GUT 23, 872 - 874 (1982)

109. MILLS, M. D., BURCHELL, H. B., PARKER, R. L., KIRKLIN; B. R.:

Myocardial infarction and sudden deaths following the administration of pitressin; additional electrocardiographic study of 100 patients given pitressin for cholecystography.  
Proc. Staff. Meet. Mayo Clin. 24, 254 - 258 (1949)

110. MISSURA, T., WEDER, A.:

Vergleichende Untersuchungen über das Verhalten des Kreislaufes bei der Tonsillektomie in LA mit vasokonstriktorischem Zusatz von Adrenalin bzw. PLV-2.  
Pract.Oto-rhino-laryng. 24, 249 - 261 (1962)

111. MØLLER, K. O.:

Pharmakologie.  
Schwalbe & Co Verlag Basel, 5. Aufl. (1966)

112. MÜHLEMANN, H. R., PORTMANN; M.:

Das Vasopressin im Lokalanästhetikum.  
Schweiz. Monatsschr. Zahnheilk. 60, 45 - 67 (1950)

113. MÜNKER, G.:

Ornithin<sup>8</sup>-Vasopressin (POR-8) als vasokonstriktorischer Zusatz zur Lokal-anästhesie bei Tonsillektomien.  
Mschr. Ohrenheilk. 107, 289 - 296 (1973)

114. MUSHIN, W. W., ROSEN, M.:

Halothane.  
Lancet 282, 431 (1962)

115. NAKANO, J.:

Studies on the cardiovascular effects of synthetic vasopressin.  
J. Pharmacol. Exp. Ther. 157, 19 - 31 (1967)

116. NEIGER, M.:

Klinischer Versuch mit POR-8 (Purantix<sup>(R)</sup>/Sandoz) als Vasokonstriktor.  
Pract.Oto-rhino-laryng. 31, 246 - 253 (1969)

117. NIELSEN, O. V., VALENTIN, N.:  
Ornithine-8-vasopressin, a new vasoconstrictor used for haemostasis during operation for genital prolapse.  
Acta Obstet. Gynec. Scand. 49, 45 - 48 (1970)
118. NISHIOKA, K., YUSA, T., SHIMA, T.:  
Use of local vasoconstrictors during halothane anesthesia.  
3. Evaluation of POR-8 (ornithine<sup>8</sup>-vasopressin).  
Jap. J. Anesth. 19, 1438 - 1443 (1970)
119. NISHIOKA, K., YUSA, T., SHIMA, T.:  
Evaluation of POR-8 (ornithine<sup>8</sup>-vasopressin) as a local vasoconstrictor during halothane anesthesia.  
Anesth. Analg. 50, 769 - 774 (1971)
120. NOLTE, H., DUDECK, J., DUDECK, T., HÜTHWOHL, B.:  
Ornithin<sup>8</sup>-Vasopressin (POR-8) als Vasoconstringens in der regionalen Anaesthesie. I. Mitteilung.  
Anaesthesist 21, 398 - 401 (1972)
121. NOLTE, H., DUDECK, J., PUENTE-EGIDO, J.J., HEMEL, J., REIN, A.:  
Ornithin<sup>8</sup>-Vasopressin (POR-8) als Vasoconstringens in der regionalen Anaesthesie. II. Mitteilung.  
Anaesthesist 21, 402- 405 (1972)
122. NORDENRAM, A. SYDNES, G.:  
Ornithine<sup>8</sup>-vasopressin: a new vasoconstrictor for local anaesthesia in dentistry  
A comparative study with adrenaline.  
Swed. Dent. J. 63, 773 - 777 (1970)
123. NOSAN, M., NOVAK, F., MAZOVEC, M.:  
Das Verringern der Blutungen bei vaginalen Hysterektomien durch Anwendung von Adrenalin, Octapressin, POR-8 und POX-85.  
Gynaecologia 165, 21 - 30 (1968)
124. OLIVER, G., SCHÄFER, E. A.:  
On the physiological action of extracts of pituitary body and certain other glandular organs.  
J. Physiol. 18, 277 - 279 (1895)

125. ORENGO, F.:

Anwendung eines synthetischen Vasopressinanalogen als Haemostatikum in der geburtshilflichen und gynäkologischen Chirurgie.

Gynaecologia 160, 221 - 232 (1965)

126. ORTMANN, R.:

Über experimentelle Veränderungen der Morphologie des Hypophysen-Zwischenhirnsystems und die Beziehung der sog. "Gomorisubstanz" zum Adiuretin.

Z. Zellforsch. 36, 92 - 140 (1951)

127. OSTERTAG C., MUNDINGER, F., POTTHOFF, P. C.:

Ergebnisse der klinischen Anwendung des Zusatzes Ornithin<sup>8</sup>-Vasopressin zum Lokalanästhetikum bei neurochirurgischen Operationen.

Schweiz. Arch. Neurol. Neurochir. Psychiatr. 108, 239 - 250 (1971)

128. PÄSSLER, L., NEUMANN, K.:

Zur Vasokonstringenzwirkung bei kieferchirurgischen Eingriffen unter Lokalanästhesie.

Stomatol. DDR 23, 187 - 192 (1973)

129. PÄSSLER, L., BENKERT, P.:

Herz-Kreislauf-Verhalten unter Lokalanästhesie mit vasokonstriktorisches Zusätzen im Kieferbereich.

Stomatol. DDR 28, 415- 420 (1978)

130. PAUKOW, O.:

Über Wirkungen des "Pituitrin" (Parke, Davis & Co.) auf Kreislauf und Atmung.

Pfluegers Arch. 147, 89 - 99 (1912)

131. PERSSON, G., SIWERS, B.:

The risk of potentiating effect of local anaesthesia with adrenalin in patients treated with tricyclic antidepressants.

Swed. Dent. J. 68, 9 - 18 (1975)

132. PIERCE, J. G., DU VIGNEAUD, V.:

Preliminary studies on the amino acid content of a high potency preparation of the oxytocic hormone of the posterior lobe of the pituitary gland.

J. Biol. Chem. 182, 359 - 366 (1950)

133. PIROTTA, T.:  
POR-8 versus adrenaline as a vasoconstrictor in scalp surgery.  
Aust.N.Z J.Surg. 42, 82 - 84 (1972)
134. PODLESCH, J.:  
Lebensbedrohliche Komplikationen in der zahnärztlichen Praxis.  
Podlesch Verlag, Haan (1980)
135. REA, D.:  
A new haemostatic/vasoconstrictor agent for the control of bleeding.  
Med. J. Aust. 2, 762 - 763 (1969)
136. RIBOT, S., ABRAMOWITZ, S., KELHOFFER, W. S., GREEN, H., SMALL, M.J.,  
SCHWARTZ, I.:  
Cardiovascular effects of phenylalanyl-2-lysy-8-vasopressin (PLV-2).  
Am. J. Med. Sci. 246, 479 - 484 (1963)
137. RINTALA, A.:  
Haemostatic effect of ornithine<sup>8</sup>-vasopressin on operative bleeding.  
Acta Anaesth. Scand. 12, 89 - 94 (1968)
138. RÖSSLER, R.:  
Über experimentelle Herzschiädigung durch Koronargefäßverengung und  
ihre Beeinflussung durch Pharmaka.  
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 153, 1 - 18 (1930)
139. ROGOMAN, E. P., JOHNSTON, A. E., CONN, A. W.:  
The use of epinephrine during halothane anaesthesia with respect to ventri-  
cular irritability in dogs; a preliminary report.  
Anesth. Analg. 42, 109 - 116 (1963)
140. ROTHLIN, E.:  
Über Lokalanästhetica und ihre Wirkung auf vegetative Funktionen.  
Schweiz. Med. Wochenschr. 76, 1036 - 1039 (1946)
141. RUSKIN, A.:  
Pitressin test of coronary insufficiency.  
Am. Heart J. 34, 569 - 579 (1947)

142. SAGGAU, H. H.:

Erfahrungen mit einem neuen Vasokonstriktor (POR-8) bei größeren gynäkologischen Operationen.

Zentralbl. Gynäkol. 94, 1464 - 1469 (1972)

143. SANDOZ-INFORMATIONEN.

POR-8 Sandoz<sup>(R)</sup>,

1979

144. SCHLAG, G.:

Klinische Untersuchung mit einem vasoaktiven Polypeptid POR-8 (Ornithin<sup>8</sup>-Vasopressin).

Arzneimittelforschung 19, 1521 - 1524 (1969).

145. SCHMID, E., SÜSS, G., ZICHA, L., SÜSS, E., WEISS, P.:

Über den Einfluß der emotionalen Belastung zahnärztlicher Behandlungsmaßnahmen und die Reaktion des Sympathico-adrenalen Systems.

Arzneimittelforschung 14, 852 - 855 (1964)

146. SCHOTTKE, C., MEHNERT, J., DRAUSCHKE, M.:

Zur Anwendung von Ornipressin in der zahnärztlichen Lokalanästhesie. Stomatol. DDR 28, 644 - 648 (1978)

147. SHANKS, C. A.:

Intravenous octapressin during halothane anaesthesia: A pilot study.

Br. J. Anaesth. 35, 640 - 644 (1963)

148. SHANKS, C. A.:

The compatibility of octapressin with cyclopropane, trichlorethylene and halothane.

NZ. Med. J. 63, 156 - 159 (1964)

149. SHARKEY, A. J., BRENNEN, M. D., O'NEIL, M. P., BLACK, G. W.:

A comparative study of the haemostatic properties and cardiovascular effects of adrenaline and ornipressin in children during enflurane anaesthesia.

Acta Anaesth. Scand. 26, 368 - 370 (1982)

150. SHIELL, R. C.:  
Clinical experience with a new synthetic vasoconstrictor.  
Med. J. Aust. 4, 957 - 959 (1971)
151. SIRINEK, K. R., MARTIN, E. W., THOMFORD, N. R.:  
Peripheral vasopressin for safe and adequate control of portal hypertension during shunt operations.  
Am. J. Surg. 131, 103 - 107 (1976)
152. SIRINEK, K. R., THOMFORD, N. R., PACE, W. G.:  
Adverse cardiodynamic effects of vasopressin not avoided by selective intraarterial administration.  
Surgery 81, 723 - 728 (1977)
153. SKIVOLOCKI, W. P., THOMFORD, M. D.:  
Addition of isoproterenol prevents adverse hemodynamic effects of vasopressin.  
Surgery 74, 752- 757 (1973)
154. SLOTNIK, I. L., TEIGLAND, J. D.:  
Cardiac accidents following vasopressin injection (Pitressin<sup>(R)</sup>).  
J.A.M.A. 146, 1126 - 1129 (1951)
155. STAMM, H., ABOUHOSSEIN, H., ECKOLT, R.:  
Die Dammanästhesie bei der Geburt.  
Geburtshilfe Frauenheilk. 29, 16 - 19 (1969)
156. STERNBERG, H.:  
Über die sensibilisierende Wirkung des Kokains, Novokains und Atypins auf Adrenalin und Adrenalon.  
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 119, 222 - 239 (1926)
157. SURKS, S. N., LUGER, N. M.:  
Clinical use of levo-arterenol during cyclopropane anesthesia.  
Surgery 35, 104 - 108 (1954)
158. TOLKSDORF, W., ANDRIANOPOLOS, I., SCHMOLLINGER, U., EWEN, Th.,  
BERLIN, J.:  
Zum präoperativen psychischen Befinden und Verhalten streßrelevanter

Parameter bei chirurgischen Patienten unter klinischen Bedingungen.  
Anästh. Intensivther. Notfallmed. 17, 21 - 28 (1982)

159. TOLKSDORF, W., SCHMOLLINGER, U., BERLIN, J., REY, E. R.:

Das präoperative Befinden - Zusammenhänge mit anästhesierelevanten psychophysiologischen Parametern.  
Anästh. Intensivther. Notfallmed. 18, 81 - 87 (1983)

160. TONGUE, W. S. J.:

Ornithine vasopressin (POR-8) as a haemostatic agent in vaginal surgery.  
N. Z. Med. J 69, 350 - 353 (1969)

161. TORDA, T. A., GONSKI, A., MACDONALD, T. R., McCULLOCH, C. H.:

Ornipressin (POR-8) for haemostatic infiltration in neurosurgery.  
Anaesth. Intens. Care 1, 141 - 143 (1972)

162. TSAKIRIS, A., BÜHLMANN, A.:

Kreislaufwirkungen eines neuen synthetischen Vasopressins.  
Dtsch. Med. Wochenschr. 88, 46 - 52 (1963)

163. TSAKIRIS, A., HAEMMERLI, U. P., BÜHLMANN, A.:

Reduction of portal venous pressure in cirrhotic patients with bleeding from oesophageal varices, by administration of a vasopressin derivative, phenylalanine<sup>2</sup>-lysine<sup>8</sup>-vasopressin.  
Am. J. Med. 36, 825 - 839 (1964)

164. TURNER, R. A., PIERCE, J. G., DU VIGNEAUD, V.:

The purification and the amino acid content of vasopressin preparations.  
J. Biol. Chem. 191, 21 - 28 (1951)

165. URBATUS, W.:

Ornithin-8-Vasopressin (POR-8) als Vasokonstriktor in der Gynäkologie und Geburtshilfe.  
Praxis 52, 1755 - 1764 (1967)

166. VALENTIN, N., NIELSEN, O. V.:

Vasoconstrictors and general anaesthesia.  
Acta Anaesth. Scand. 13, 63 - 75 (1969)

167. VAN DEN VELDEN, R.:  
Die Nierenwirkung von Hypophysenextrakten beim Menschen.  
Berl. Klin. Wochenschr. 50, 2083 - 2086 (1913)
168. VAREJES, L.:  
The use of solutions containing adrenaline during halothane anaesthesia.  
Anaesthesia 18, 507 - 510 (1963)
169. WAKIM, K. G., DENTON, C., ESSEX, H. E.:  
Certain cardiovascular effects of vasopressin (pitressin).  
Am. Heart J. 47, 77 - 83 (1954)
170. WERMER, P.:  
Über die Anwendung von Hypophysenhinterlappenextrakten in der Lokal-  
anästhesie.  
Klin. Wochenschr. 9, 779 - 782 (1930)
171. WEST, J. W., GUZMAN, S. V.:  
Coronary dilatation and constriction visualized by selective arteriography.  
Circulation Research 7, 527 - 536 (1959)
172. WINBURY, M. M., HAUSLER, L. M., WOLF, J. K., KLEIN, M. J., GOVIER,  
W. M.:  
Suppression of cyclopropane-epinephrine arrhythmias in dogs by four pheno-  
thiazine derivatives.  
Anesthesiology 19, 743 - 751 (1958)
173. WITZLEB, E.:  
Funktionen des Gefäßsystems  
in: SCHMIDT, R. F., THEWS, G. (Hrsg.):  
Einführung in die Physiologie des Menschen.  
Springer Verlag Berlin, 387 - 451 (1976)
174. WU, W.-H., ZBUZEK, V. K.:  
Vasopressin and anesthesia surgery.  
Bull. N.Y. Acad. Med. 58, 427 - 442 (1982)

175. YUSA, T., NISHIOKA, K., IWATSUKI, K.:

Effects of POR-8 (ornithine<sup>8</sup>-vasopressin) on coronary circulation.  
Jap. J. Anesth. 20, 598 - 604 (1971)

176. ZELLER, K.:

Unsere Erfahrungen mit dem neuen Vasokonstriktor Ornithin-8-Vasopressin.  
Tagung schweiz., deutsch. und österreich. Gesellschaft f. Anaesthesiologie  
Salzburg 1967

## 8. A n h a n g

Dokumentationsbögen

2 1 6 13

15

|                                                                                                                                                                                                                                                                          |                      |                                                                                               |                                                                                                             |                                                                                        |                                                                             |                                                     |  |                                                        |  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|--|--------------------------------------------------------|--|
| 30 Klinik d. Op.                                                                                                                                                                                                                                                         |                      | Klinik u. Station d. Pat.                                                                     |                                                                                                             | 31 stationär<br><input type="checkbox"/> ambulant<br><input type="checkbox"/> Notaufn. |                                                                             | Adressseite (bzw. Name, Vorname, Geb. Datum)        |  |                                                        |  |
| vorläufige Diagnose                                                                                                                                                                                                                                                      |                      | geplanter Eingriff                                                                            |                                                                                                             |                                                                                        |                                                                             |                                                     |  |                                                        |  |
| Größe<br>cm                                                                                                                                                                                                                                                              | Gewicht<br>kg        | Typ <input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> dünn                             | <input type="checkbox"/> männlich<br><input type="checkbox"/> weiblich<br><input type="checkbox"/> intersex |                                                                                        |                                                                             |                                                     |  |                                                        |  |
| Zahnstatus<br>X Zahn fest /a<br>O Zahn locker                                                                                                                                                                                                                            |                      | 7 6 5 4 3 2 1 1 2 3 4 5 6 7<br>7 6 5 4 3 2 1 1 2 3 4 5 6 7<br>insub. Schwierigk. zu erwarten? |                                                                                                             |                                                                                        |                                                                             |                                                     |  |                                                        |  |
| Hb                                                                                                                                                                                                                                                                       |                      | Hk                                                                                            | Quick                                                                                                       | PTT                                                                                    | SGOT/SGPT                                                                   | Geburtsname:                                        |  |                                                        |  |
| g%                                                                                                                                                                                                                                                                       |                      | Vol%                                                                                          | %                                                                                                           | Sek.                                                                                   | U/I                                                                         |                                                     |  |                                                        |  |
| K <sup>+</sup> i.S.                                                                                                                                                                                                                                                      | Na <sup>+</sup> i.S. | Cl <sup>-</sup> i.S.                                                                          | Glukose i.S.                                                                                                | Erweiß i.S.                                                                            | Harnstoff i.S. mg%<br>Kreatinin i.S. mg%<br>CPK U/I<br>Pseudocholinest. U/I |                                                     |  |                                                        |  |
| mmol/l                                                                                                                                                                                                                                                                   | mmol/l               | mmol/l                                                                                        | mg%                                                                                                         | g%                                                                                     |                                                                             |                                                     |  |                                                        |  |
| PH                                                                                                                                                                                                                                                                       |                      | PCO <sub>2</sub>                                                                              | BU                                                                                                          | St. Bikarb.                                                                            | PO <sub>2</sub>                                                             | Urinbefund                                          |  | Sonstige                                               |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                          |                      | mmHg                                                                                          | mval/l                                                                                                      | mval/l                                                                                 | mmHg                                                                        |                                                     |  |                                                        |  |
| Herz                                                                                                                                                                                                                                                                     |                      | <input type="checkbox"/> ohne path. Befund                                                    |                                                                                                             | <input type="checkbox"/> Insuffizienz                                                  |                                                                             | <input type="checkbox"/> Arrhythmie                 |  | <input type="checkbox"/> Vitium                        |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                          |                      | <input type="checkbox"/> Intarkt < 6 Monate                                                   |                                                                                                             | <input type="checkbox"/> keine Untersuchung                                            |                                                                             | <input type="checkbox"/> Sonstiges                  |  |                                                        |  |
| EKG                                                                                                                                                                                                                                                                      |                      |                                                                                               |                                                                                                             |                                                                                        |                                                                             |                                                     |  |                                                        |  |
| Kreislauf                                                                                                                                                                                                                                                                |                      | <input type="checkbox"/> ohne path. Befund                                                    |                                                                                                             | <input type="checkbox"/> Exsikkose                                                     |                                                                             | <input type="checkbox"/> Schock                     |  | <input type="checkbox"/> Hypertonie                    |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                          |                      | <input type="checkbox"/> Ruhedyspnoe                                                          |                                                                                                             | <input type="checkbox"/> Zyanose                                                       |                                                                             | <input type="checkbox"/> Varikosis                  |  | <input type="checkbox"/> Belastungs dyspnoe            |  |
| Pulsfrequenz                                                                                                                                                                                                                                                             |                      | Blutdruck                                                                                     |                                                                                                             |                                                                                        |                                                                             |                                                     |  |                                                        |  |
| /min                                                                                                                                                                                                                                                                     |                      | / mmHg                                                                                        |                                                                                                             |                                                                                        |                                                                             |                                                     |  |                                                        |  |
| Lunge                                                                                                                                                                                                                                                                    |                      | <input type="checkbox"/> Ohne path. Befund                                                    |                                                                                                             | <input type="checkbox"/> Bronchitis                                                    |                                                                             | <input type="checkbox"/> Pneumonie                  |  | <input type="checkbox"/> Asthma                        |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                          |                      | <input type="checkbox"/> Verd. auf Pneu                                                       |                                                                                                             | <input type="checkbox"/> Verd. auf Erguß                                               |                                                                             | <input type="checkbox"/> keine Untersuchung         |  | <input type="checkbox"/> Sonstiges                     |  |
| Rö. Thorax, Lungenfunktion                                                                                                                                                                                                                                               |                      |                                                                                               |                                                                                                             |                                                                                        |                                                                             |                                                     |  |                                                        |  |
| Stoffwechsel                                                                                                                                                                                                                                                             |                      | <input type="checkbox"/> ohne path. Befund                                                    |                                                                                                             | <input type="checkbox"/> Diabetes                                                      |                                                                             | <input type="checkbox"/> Nierensuffizienz           |  | <input type="checkbox"/> Hyperthyreose                 |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                          |                      | <input type="checkbox"/> Alkoholabusus                                                        |                                                                                                             | <input type="checkbox"/> Hepatitis                                                     |                                                                             | <input type="checkbox"/> Leberzirrhose              |  | <input type="checkbox"/> Disp. i. mal. Hyperthermie    |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                          |                      | <input type="checkbox"/> keine Untersuchung                                                   |                                                                                                             | <input type="checkbox"/> Sonstiges                                                     |                                                                             | <input type="checkbox"/> Drogenabhängigkeit         |  | <input type="checkbox"/> Verd. Pseudochol. est. mangel |  |
| Deuer medikation                                                                                                                                                                                                                                                         |                      | <input type="checkbox"/> keine                                                                |                                                                                                             | <input type="checkbox"/> Antidiabetika                                                 |                                                                             | <input type="checkbox"/> HNR-Hormone                |  | <input type="checkbox"/> Kardiaka                      |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                          |                      | <input type="checkbox"/> Antihypertonika                                                      |                                                                                                             | <input type="checkbox"/> α-Blocker                                                     |                                                                             | <input type="checkbox"/> β-Blocker                  |  | <input type="checkbox"/> Antikoagulantien              |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                          |                      | <input type="checkbox"/> Analgetika                                                           |                                                                                                             | <input type="checkbox"/> Sedativa                                                      |                                                                             | <input type="checkbox"/> Schlafmittel               |  | <input type="checkbox"/> keine Aussage                 |  |
| Allergie                                                                                                                                                                                                                                                                 |                      | <input type="checkbox"/> keine                                                                |                                                                                                             | <input type="checkbox"/> Pflaster                                                      |                                                                             | <input type="checkbox"/> Anästhetika                |  | <input type="checkbox"/> Voll Ersatzmittel             |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                          |                      | <input type="checkbox"/> Chemotherapeutika                                                    |                                                                                                             | <input type="checkbox"/> unbek. Allergene                                              |                                                                             | <input type="checkbox"/> keine Aussage              |  | <input type="checkbox"/> Sonstige                      |  |
| Frühere Erkrankungen, Anästhesien                                                                                                                                                                                                                                        |                      |                                                                                               |                                                                                                             |                                                                                        |                                                                             |                                                     |  |                                                        |  |
| 32 Risikogruppe <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> V <input type="checkbox"/> geplante Op. <input type="checkbox"/> dringliche Op. <input type="checkbox"/> Not-Op |                      |                                                                                               |                                                                                                             |                                                                                        |                                                                             |                                                     |  |                                                        |  |
| Einwilligung liegt vor für                                                                                                                                                                                                                                               |                      |                                                                                               |                                                                                                             |                                                                                        |                                                                             |                                                     |  |                                                        |  |
| PRÄMEDIKATION                                                                                                                                                                                                                                                            |                      |                                                                                               |                                                                                                             |                                                                                        |                                                                             |                                                     |  |                                                        |  |
| Vorabend                                                                                                                                                                                                                                                                 |                      |                                                                                               |                                                                                                             |                                                                                        |                                                                             |                                                     |  |                                                        |  |
| Operationstag                                                                                                                                                                                                                                                            | Zeit                 | 33                                                                                            | Medikament                                                                                                  | Dosis                                                                                  | Appl.                                                                       | Präanästhetische Anordnungen                        |  |                                                        |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                          |                      |                                                                                               |                                                                                                             |                                                                                        |                                                                             |                                                     |  |                                                        |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                          |                      |                                                                                               |                                                                                                             |                                                                                        |                                                                             |                                                     |  |                                                        |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                          |                      |                                                                                               |                                                                                                             |                                                                                        |                                                                             |                                                     |  |                                                        |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                          |                      |                                                                                               |                                                                                                             |                                                                                        |                                                                             |                                                     |  |                                                        |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                          |                      |                                                                                               |                                                                                                             |                                                                                        |                                                                             | mit Blut bestellt                                   |  |                                                        |  |
| 34                                                                                                                                                                                                                                                                       |                      |                                                                                               |                                                                                                             |                                                                                        |                                                                             |                                                     |  |                                                        |  |
| geoptrilt um von Unterschrift                                                                                                                                                                                                                                            |                      |                                                                                               |                                                                                                             |                                                                                        |                                                                             | Anasth. Datum Unterschrift d. prämed. Anästhesisten |  |                                                        |  |

[illegible]

## Lebenslauf

Am 12. Januar 1948 wurde ich als Sohn des Landwirts Jakob Schmitt und seiner Ehefrau Maria, geb. Krollmann, in Welgesheim (Rheinhausen) geboren.

Von 1954 bis 1962 besuchte ich die Volksschule in Welgesheim. Anschließend wurde ich in der Firma C. H. Boehringer Sohn in Ingelheim zum Chemiewerker und Chemielaboranten ausgebildet. Nach bestandener Abschlußprüfung war ich bis Januar 1971 dort angestellt, unterbrochen durch 18 Monate Wehrdienst.

Ab Februar 1971 besuchte ich das Ketteler-Kolleg in Mainz, ein Institut des 2. Bildungswegs, wo ich im Januar 1975 die Reifeprüfung ablegte. Im Sommersemester 1975 begann ich in Mainz das Studium der Zahnmedizin, im Sommersemester 1977 zusätzlich das Studium der Humanmedizin.

Im September 1978 heiratete ich die damalige Studentin der Medizin Cornelia Mästle.

Die zahnärztliche Prüfung bestand ich im Juni 1981.

Bis Ende 1983 arbeitete ich als Ausbildungsassistent in Koblenz, Mainz und Tübingen. Seit Januar 1984 bin ich in eigener Praxis in Nürtingen tätig.

## DANKSAGUNG

Herrn Dr. P. P. Kleemann danke ich für die Überlassung des Themas und die aufmerksame Betreuung während der Arbeit.

Ebenso möchte ich Herrn Dr. E. Lanz für seine Beratung sowie Frau S. Rätsep für ihre Bereitschaft, mir in vielen Stunden außerhalb ihrer regulären Arbeit die Auswertung der Narkoseprotokolle zu ermöglichen, meinen Dank aussprechen.



